FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE 197

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean, Julien PHEULPIN

né le 16 janvier 1932 à ORMOICHE (Haute Saône)

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE SANS ALYMPHOCYTOSE A MANIFESTATIONS EXCLUSIVEMENT DIGESTIVES CHEZ UN NOURRISSON DU SEXE FEMININ REVUE DE LA LITTERATURE PEDIATRIQUE

Président : Monsieur R. LAPLANE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean, Julien PHEULPIN

né le 16 janvier 1932 à ORMOICHE (Haute Saône)

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE SANS ALYMPHOCYTOSE A MANIFESTATIONS EXCLUSIVEMENT DIGESTIVES CHEZ UN NOURRISSON DU SEXE FEMININ REVUE DE LA LITTERATURE PEDIATRIQUE

Président : Monsieur R. LAPLANE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
	DESGREZ (P.)
Biochimie medicale	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

	MM.
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
Pathologie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.L.)
	BERNIER (J.J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
Pathologie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J.P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite)	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
Pédiatrie - Puériculture	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
Pharmacologie	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J.R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.)
Anatomie pathologique	CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf.
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.)
Cardiologie	SELIGMANN (M.) HATT (P.-Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.) BESSIS (M.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.)
Neuro-Psychiatrie	ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.)
Ophtalmologie	TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.)
Orthopédie	SARAUX (H.) DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546023_0020

A Monsieur le Professeur R. LAPLANE,

Professeur de la chaire d'Hygiène et Clinique de la Première Enfance à la Faculté de Médecine de PARIS.

Médecin des Hôpitaux de PARIS.

Chef de Service à l'Hôpital Trousseau.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI,

Professeur agrégé de Pédiatrie à la Faculté de Médecine de PARIS.

Médecin des Hôpitaux de PARIS.

Service du Professeur LAPLANE, Hôpital Trousseau.

Qui a bien voulu s'interesser à notre modeste travail en nous prodiguant ses judicieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur P. LAJOUANINE,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS.

Ancien Assistant des Hôpitaux de PARIS.

Médecin Chef du Service de Pédiatrie de l'Hôpital Intercommunal de CRETEIL.

Dans le Service duquel nous avons passé une année d'internat particulièrement féconde et qui nous a donné ce sujet de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Messieurs les Docteurs :

J. CANET

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de PARIS.

Assistant du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL.

G. PESNEL

Ancien Interne des Hôpitaux de la Région de PARIS.

Attaché du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL.

Qui ont tous deux collaboré amicalement à la réalisation de ce travail.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos remerciements et le gage de notre Amitié.

A nos Maîtres d'Internat qui furent successivement :

Messieurs les Docteurs :

H. GOUDAL

Médecin Chef du Service de Médecine Générale du Centre Hospitalier Intercommunal d'AULNAY sous BOIS.

E. ELIACHAR

Médecin Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal d'AULNAY sous BOIS.

P. LAJOUANINE

Médecin Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL.

G. SEE

Médecin Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de SAINT-DENIS.

H. DIRIART

Médecin Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier d'ARGENTEUIL.

F. ALBERTINI

Médecin Chef du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie du Centre Hospitalier Intercommunal d'AULNAY sous BOIS.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

- INTRODUCTION -

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (Chef de Service : Docteur Paul LAJOUANINE) le cas d'un nourrisson atteint d'une diarrhée purulente sévère, au long cours, liée à un déficit immunitaire généralisé.

Cette observation se situe dans une fratrie dont quatre enfants sont décédés au cours du premier âge à l'occasion de diarrhées chroniques sévères attribuées par la mère à une intolérance au lait.

Nous rapportons une autre observation superposable à la nôtre, d'évolution mortelle, survenue chez une cousine sous germaine, mais à double titre, maternel et Paternel, ce qui ne permet pas de savoir par quelle lignée s'est transmise la maladie.

Faute d'avoir pu réaliser une étude génétique complète notre propos a été d'insister sur le masque digestif exclusif de nos observations et sur la nécessité d'évoquer un trouble immunoglobulinique en présence d'une diarrhée prolongée, purulente, chez un nourrisson.

Une revue de la littérature pédiatrique sur les déficits immunitaires nous a permis d'apprécier la relative fréquence des manifestations digestives au cours de ces syndromes et de montrer la signification de gravité particulière qu'elles impriment à la maladie.

- O B S E R V A T I O N -

OBSERVATION N° 1

THI... Judith est née le 4 Décembre 1962 à terme avec un poids de 4,500 Kgs.

Dès le quinzième jour commencent les troubles digestifs : diarrhée et vomissements conduisant à des tentatives diététiques et thérapeutiques nombreuses et surtout à la suppression du lait qui, après plusieurs échecs, sera remplacé par farines à l'eau et viande.

Finalement, le 4 Août 1963, à l'âge de huit mois, l'enfant entre d'urgence dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil pour état neuro-toxique.

L'examen révèle un état de déshydratation globale intense avec hypotrophie nette : 4, 740 Kgs (moins 3,9 DS.CECDE) et 65 cm (moins 1 DS.CECDE). Ce tableau s'explique par une diarrhée profuse à ventre plat. Il existe un muguet buccal.

La coproculture révèle l'existence abondante de levures et de staphylocoques dorés non pathogènes. Les urines sont purulentes. L'uroculture révèle l'existence de protéus. L'examen O.R.L et la ponction lombaire sont normaux. L'hémogramme montre : GR = 4 260 000 ; GB = 4 000 dont 53 % de polynucléaires neutrophiles, 33 % de lymphocytes et 14 % de monocytes.

A la réhydratation veineuse on associe les antibiotiques buccaux (Colimycine, Ganidan, Mycostatine) et veineux (Pénicilline, Colimycine).

Après une amélioration au cours de laquelle l'alimentation buccale est reprise progressivement (soupe de carottes, eau succharosée), la diarrhée et les vomissements réapparaissent le 13 Août 1963 et le poids chute à nouveau, bien qu'un contrôle ait constaté la disparition des levures digestives et de l'infection urinaire, cependant que l'examen des selles montre pour la première fois des polynucléaires altérés sans germe pathogène et que la leucocytose sanguine est à

10 200 GB dont 74 % de polynucléaires neutrophiles et 14 % de lymphocytes.

Le caractère rebelle de cette diarrhée et le lourd passé digestif de l'enfant font reconsidérer le problème sous l'angle d'une diarrhée chronique.

Aucun foyer infectieux parentéral n'est décelable.

Pour éliminer une infection entérale, l'interprétation des coprocultures successives est rendue délicate car si certains jours existe une flore abondante, les germes retrouvés en sont variables d'une fois sur l'autre, avec cependant prédominance du staphylocoque doré. Dans d'autres cas au contraire, la coproculture montre une flore peu abondante. Par contre, la présence de pus est trouvée à plusieurs reprises.

Plusieurs recherches de parasites dans les selles restent négatives.

Le test à la sueur normal permet d'éliminer l'éventualité d'une mucoviscidose.

Une électrophorèse des protides sur papier le 17 Août 1963 montre pour une protidémie de 60 grammes par litre (voir tracé p.15) :

Albumine : . . . . . 56 %
Globulines :
Alpha 1 : . . . 7 %
Alpha 2 : . . . 20 %
Béta : . . . 13 %
Gamma : . . . 4 %

L'abaissement des gammaglobulines retient l'attention mais une deuxième électrophorèse (30 Août 1963) montre un taux un peu plus élevé de gammaglobulines : 6 %. Cependant, ce chiffre étant assez bas, une nouvelle électrophorèse est pratiquée le 9 Septembre 1963 et montre des gammaglobulines à 5 %. Ces pourcentages limites obtenus par lecture au photomètre étaient trompeurs. La lecture du papier d'électrophorèse ne montrait pas en réalité de migration dans la zone des gammaglobulines.

Etant donné le début précoce des troubles on pense à une diarrhée par intolérance au lait, mais le régime sans lait reste sans effet sur les troubles digestifs.

On évoque une coeliaquie d'apparition en règle plus tardive mais l'aspect des selles n'est pas caractéristique. Aucun bilan des graisses n'a pu être entrepris, cependant, l'étude microscopique des selles montre une abondance d'acide gras prédominant sur les graisses neutres. Un repas baryté effectué ultérieurement montrera un transit normal tout ceci à défaut d'avoir pu juger de l'effet du régime sans gluten qui ne fut institué que quelques jours : on dût l'interrompre rapidement à cause du retour des troubles digestifs qui nécessitèrent la reprise de la voie veineuse.

Profitant d'une nouvelle accalmie, on se propose d'étudier la digestion des sucres malgré les Ph alcalins attribués à une colite de putréfaction surajoutée. L'enfant est mis le 25 Août 1963 à un régime comportant : viande de boeuf, huile d'olive, soupe de carottes salée, fructose. Parallèlement tout apport médicamenteux per os est stoppé. Les troubles digestifs régressent et l'enfant prend 900 grammes en 20 jours (6,170 Kgs) renforçant ainsi l'hypothèse d'une intolérance alimentaire et peut être aux sucres, bien que les Ph des selles restent définitivement alcalins. L'épreuve de charge buccale au glucose est normale et ne déclenche aucun trouble.

Les épreuves de charge aux sucres ne peuvent être poursuivies car le 19 Septembre 1963 la diarrhée et les vomissements reprennent subitement avec nouvelle chute de poids (5,580 Kgs) et altération fébrile de l'état général sans que quoi que ce soit ait été changé au régime. L'examen clinique découvre sur l'amygdale gauche une ulcération purulente avec au prélèvement du staphylocoque doré pathogène. L'hémogramme montre : GR = 4 740 000, GB = 13 100 dont 56 % de polynucléaires neutrophiles, 34 % de lymphocytes, 10 % de monocytes. La coproculture révèle une flore abondante de bacilles gram positif avec absence de staphylocoques pathogènes. Le culot urinaire et l'examen auriculaire sont normaux.

On traite par Tétracyne-Oléandomycine puis par Bristopen.

Malgré cela les troubles digestifs s'aggravent, le poids diminue (5,300 Kgs) si bien qu'on est obligé de recourir bientôt aux perfusions veineuses auxquelles on ajoute de la Flabelline.

Les 6 et 7 Octobre 1963, l'état de l'enfant devient dramatique : la diarrhée est aqueuse presque permanente avec vomissements et fièvre à 39 degrés, grande adynamie, voire inconscience et convulsions. La natrémie est en effet très basse : 126 puis 119 meq par litre. Les injections de lactate et de chlorure de sodium hypertoniques sauvent la situation rapidement.

Un nouveau bilan est pratiqué : la ponction lombaire et le culot urinaire sont normaux mais la coproculture montre la présence de pus avec rares hématies cependant que la flore reste pauvre sans germe pathogène. L'hémogramme montre : GR = 4 310 000, GB = 18 000 dont 94 % de polynucléaires neutrophiles et 5 % de lymphocytes.

L'alimentation buccale est interrompue depuis le 6 Octobre 1963, l'enfant étant maintenue sous perfusions de solutés habituels, de Lipiphysan, d'hydrolysat de caséine, de sang et de Terramycine. Le 9 Octobre 1963, la diarrhée cesse , on continue cependant la perfusion veineuse . Le 12 Octobre 1963, on tente prudemment une réalimentation buccale par la carotte : les troubles digestifs fébriles réapparaissent aussitôt avec nouvelle chute de poids (5,240 Kgs) alors que l'examen des selles ne montre toujours aucun germe pathogène mais abonde en polynucléaires altérés. Force est de reprendre l'alimentation veineuse intégrale comme précédemment. Le 16 Octobre les troubles digestifs ont cessé et l'état général esr meilleur.

C'est alors que nous demandons en consultation le Professeur Claude POLONOVSKI pour résoudre le problème de cette diarrhée au long cours menaçant gravement la vie de cette petite fille de 10 mois. Au terme de cette consultation l'examen des papiers d'électrophorèses des protides montrant l'absence quasi complète de migration de la bande des gammaglobulines (ce qui a plus de valeur que l'étude des pourcentages basée sur une lecture photométrique) et l'existence de pus dans les selles, orientent sur une forme diarrhéique d'agamma ou d'hypo-

gammaglobulinémie, tableau déjà décrit par BERNHEIM et par Julien MARIE.

On décide alors de mettre en oeuvre les examens complémentaires permettant de prouver ce diagnostic et de faire un traitement comportant des injections périodiques rapprochées de gammaglobulines (8 cm3 tous les 15 jours) associées à une antibiothérapie buccale à spectre le plus large avec une réalimentation pauvre en déchets osmotiques (lait de femme).

Dès le début, on se heurte à des difficultés alimentaires provoquées par le dégoût de l'enfant vis à vis du lait maternel, si bien qu'on est obligé d'élargir ce régime par des bouillies, des légumes, de la viande et des fruits.

Du 3 au 17 Novembre 1963, les troubles digestifs fébriles récidivent avec chute de poids de 800 grammes (4,740 Kgs) nécessitant le retour à l'alimentation veineuse et un nouveau bilan infectieux clinique et biologique qui se révèlera entièrement négatif. A partir du 24 Novembre 1963, avec le même régime comportant bouillies, légumes, viandes et fruits, une antibiothérapie buccale alternant Chloramphénicol, Erythromycine, Furoxane, des injections intramusculaires de gammaglobulines à raison de 8 cm3 toutes les 3 semaines, des vitamines et du calcium, l'état digestif s'améliore progressivement et la prise de poids est de 1 kg en 1 mois (7,080 Kgs). Les selles sont normales cependant leur examen révèle encore, malgré l'absence de germe pathogène, la présence de pus. Les hémogrammes gardent toujours le même aspect de leucocytose normale avec une lymphopénie moyenne s'établissant à 1 680 par mm3.

L'administration des gammaglobulines est stoppée après l'injection du 16 Décembre 1963 ainsi que les antibiotiques buccaux afin d'étudier l'aptitude de cette enfant à fabriquer des anticorps sous l'effet de la vaccination T.A.B. La courbe de poids est ascendante : l'enfant pèse 7,300 Kgs le 12 Janvier 1964. Mais, à partir de ce moment, peu à peu, l'état digestif et général se détériorent, la courbe de poids devient plate (la prise de poids n'est que de 300 grammes en un mois) et brusquement le 19 Février 1964 (c'est à dire 65 jours après l'arrêt des gammaglobulines) et malgré la reprise du Furoxane se trouve réalisé à nouveau le même tableau qu'aux premières semaines de cette observation :

vomissements, diarrhée, chute de poids (600 grammes en 48 heures).

L'examen clinique, en dehors de la déshydratation importante, ne révèle aucun foyer infectieux de même que l'examen O.R.L et le culot urinaire. L'hémogramme montre : GR = 4 940 000 avec GB = 11 300 dont 75 % de polynucléaires neutrophiles et 25 % de lymphocytes. La coproculture ne révèle pas de germe pathogène mais les selles renferment toujours des polynucléaires altérés.

Nous décidons de reprendre le traitement avec 10 cm3 de gammaglobulines soit 230 mg par Kg (ceci après 2 mois d'interruption), Chloramphénicol et Erythromycine remplaçant le Furoxane et réhydratation mixte veineuse et orale. La perfusion intraveineuse sera stoppee au bout de 48 heures et l'alimentation orale est à nouveau bien supportée. L'amélioration est rapide et spectaculaire. L'enfant a repris le poids qu'elle avait avant ce dernier accident de déshydratation (7,650 Kgs le 24 Février 1964).

Sur la demande pressante des parents, l'enfant sort le 29 Février 1964, après 7 mois d'hospitalisation, pesant à 14 mois 7,700 Kgs (soit un gain de 3 Kgs sur le poids d'entrée) avec un état digestif bon. L'hémogramme de sortie montre GR = 4 360 000, GB = 4 500 dont 63 % de polynucléaires neutrophiles et 32 % de lymphocytes.

Le traitement à domicile comprend une injection intramusculaire toutes les 3 semaines de 10 cm3 de gammaglobulines du Centre National de Transfusion Sanguine (soit environ 200 mg par Kg), un régime normal, une antibiothérapie buccale à visée intestinale. Sous cette thérapeutique les selles sont presque normales, l'état général bon, la prise de poids correcte. Aucune infection n'apparaît. A partir de Juillet 1964, on réduit la dose de gammaglobulines injectées à 5 cm3 toutes les trois semaines (100 mg par Kg). En Août 1964, l'état digestif se détériore et malgré une injection supplémentaire de 10 cm3 de gammaglobulines, malgré un traitement par Colimycine et Ganidan, la diarrhée s'aggrave et conduit à une nouvelle hospitalisation.

Lors de la seconde admission, l'enfant alors agée de 21 mois pèse 10, 900 Kgs (zéro DS.CECDE) pour une taille de 78,5 cm (moins 1 DS.CECDE).

Elle a donc pris 3,200 Kgs et grandi de 10 cm depuis sa sortie c'est à dire en cinq mois. Nous sommes donc loin des conditions trophiques pitoyables existant lors de la première admission. Il n'y a pas de signe de déshydratation mais la diarrhée est profuse, sans vomissements et sans fièvre. L'examen clinique reste normal ; cependant l'absence de tout ganglion palpable, l'hypoplasie des amygdales ne manquent pas de frapper. Le bilan d'entrée s'établit ainsi : coproculture négative (mais assez nombreux polynucléaires à l'examen direct des selles) ; tympans, ponction lombaire et culot urinaire normaux. L'hémogramme montre : GR = 4 790 000, GB = 11 400 dont 71 % de polynucléaires neutrophiles et 28 % de lymphocytes. Le tableau biologique demeure donc identique à celui observé lors du premier séjour.

De l'entrée jusqu'au 14 Septembre 1964, l'enfant est alimentée presque uniquement par voie veineuse, plusieurs tentatives de réalimentation s'étant soldées par une reprise de la diarrhée (9 à 13 selles par 24 heures) et des vomissements. L'enfant reçoit, en plus de l'eau et des électrolytes indispensables, des antibiotiques veineux (Pénicilline, Erythromycine, Colimycine) buccaux (Tifomycine, Ganidan, Entérovioforme) et une injection intramusculaire de 14 cm3 de gammaglobulines toutes les semaines (soit environ 230 mg par Kg) thérapeutique substitutive qui sera continuée pendant tout le deuxième séjour. Les selles demeurent nombreuses et diarrhéiques, la température normale et la courbe de poids en baisse notable (500 gr en quinze jours).

Du 15 au 20 Septembre 1964, les perfusions sont abandonnées au profit d'une alimentation buccale (soupe de carottes, tapioca, huile d'olive, beurre). Cette tentative se solde par un échec car diarrhée et vomissements réapparaissent entrainant une chute de poids de 600 gr (9,900 Kgs). C'est à cette époque cependant que sont institués des lavements intestinaux biquotidiens constitués d'abord de sulfamides (Solumédine), Salazopyrine et Dermatol, puis de sulfamides, Néomycine et Abiocine.

Du 20 au 28 Septembre 1964 les perfusions reprennent de façon exclusive véhiculant des antibiotiques (Pénicilline et Erythromycine) des protides et des lipides injectables. Par la bouche, l'enfant ne reçoit que de l'Abiocine et

de l'Actapulgite. Les selles restent diarrhéiques, les vomissements ont cessé, le poids remonte à 10,100 Kgs. Le 24 Septembre, on profite de la dénudation d'une crosse de saphène interne pour prélever un ganglion inguinal qui sera confié à l'anatomopathologiste. (voir p. 20).

Du 29 Septembre au 8 Octobre 1964, malgré l'absence de modification du traitement et en particulier après l'injection hebdomadaire de gammaglobulines, se situe une période critique d'exacerbation des troubles digestifs avec diarrhée profuse, selles et vomissements incomptables, courbes de poids et de température oscillantes. L'enfant est mise en gastroclyse pour permettre l'apport alimentaire du fait d'une anorexie considérable.

L'hémogramme montre : GR = 5 800 000 (après transfusion), GB = 19 600 dont 80 % de polynucléaires neutrophiles et 12 % de lymphocytes. La coproculture reste négative, avec des polynucléaires lysés à l'examen direct. A cause de l'intolérance gastrique et intestinale absolue l'administration d'antibiotiques per os et par lavements doit être interrompue. L'enfant est maintenue précairement en équilibre hydro-électrolytique par voie veineuse exclusivement ce qui permet de continuer l'apport antibiotique parentéral (Chloramphénical, Terramycine).

Le 8 Octobre 1964, la situation s'améliore enfin : les selles sont moins nombreuses, les vomissements et la fièvre ont disparu. Mais l'enfant a perdu 600 grs au cours de cet épisode (9,500 Kgs).

Du 8 au 22 Octobre 1964, l'amélioration persiste. Progressivement on reprend l'alimentation buccale qui comprend toujours : Lait maternel, soupe de carottes, tapioca, associés ou non à la banane suivant l'appétit et on diminue les quantités veineuses. Le poids se maintient aux alentours de 9,500 Kgs. Les thérapeutiques buccales (Staphylomycine et Mycostatine) et les lavements sont repris. Un hémogramme pratiqué le 17 Octobre 1964 montre : GR = 4 500 000, GB = 12 900 dont 83 % de polynucléaires neutrophiles et 8 % de lymphocytes.

Le 22 Octobre 1964, les perfusions ne peuvent plus être continuées faute de veine encore praticable. L'alimentation devient exclusivement orale (soupe de carottes, fructose, tapioca, lait maternel lyophilisé, huile d'olive).

L'état digestif reste bon, cependant que la courbe de poids chute d'abord régulièrement (900 grs en 10 jours : 8,300 Kgs) sans déshydratation et remonte ensuite rapidement (reprise de 700 grs en une semaine : 9 Kgs). La Staphylomycine est remplacée par l'Abiocine, puis par la Colimycine et les lavements continuent. Ce bon état digestif se maintient pendant tout le mois de Novembre 1964. Plusieurs hémogrammes pratiqués à cette époque révèlent toujours de façon stéréotypée une leucopénie entre 3 000 et 5 000 avec une formule à nette prédominence de polynucléaires neutrophiles (60 à 65 %) et lymphopénie aux alentours de 30 %.

L'enfant sort le 2 Décembre 1964. Son état digestif reste excellent. A l'âge de deux ans, elle pèse 8,700 Kgs, ayant perdu 2 Kgs lors de son second séjour. Son état général est excellent. L'apyrexie persiste depuis deux mois. Sa courbe de poids s'est révélée assez variable, avec des prises de poids et oedèmes en rapport avec sa dénutrition (le régime qu'elle pouvait supporter étant toujours légèrement hypocalorique de l'ordre de 70 à 80 calories par Kg). Une organisation de soins à domicile est mise au point pour que le même traitement qu'à l'hôpital soit poursuivi sans interruption : Antibiothérapie intestinale par la bouche et par lavements, injections hebdomadaires de 14 cm3 de gammaglobulines du Centre National de Transfusion Sanguine (soit environ 200 mg par Kg). L'enfant vient régulièrement à la consultation du Service.

Lors de la rédaction de ce travail, l'enfant, âgée de trois ans, pèse 16 Kgs, présente un état général florissant malgré des selles très variables dans leur nombre et leur consistance avec un régime normal. Les injections de gammaglobulines ont été ramenées à 10 cm3 (100 mg par Kg) toutes les semaines et l'antibiothérapie intestinale continue.

- BILAN DU DEFICIT IMMUNITAIRE -

Pour plus de clarté, nous avons tenu à exposer séparément tous les éléments du bilan du déficit immunitaire et leur évolution sous traitement.

I - Electrophorèses des protides et immunoélectrophorèses :

A) Avant toute injection de gammaglobulines :

a) Electrophorèse des protides sur papier. Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 17 Août 1963 (8 jours après une transfusion de 30 cm3) (voir tracé p. 15) :

Protides totaux :	60 g/l
Albumine :	56 %
Globulines :	
Alpha 1 :	7 %
Alpha 2 :	20 %
Béta :	13 %
Gamma :	4 %

Trois électrophorèses sur papier pratiquées ultérieurement et avant toute thérapeutique substitutive confirment les résultats du premier examen :

30 Août 1963 (7 jours après une transfusion de 30 cm3) :

Gammaglobulines : 6 %

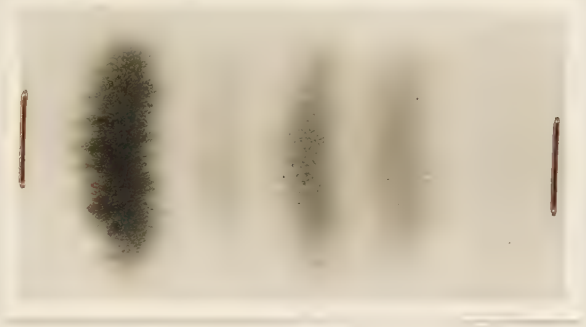
9 Septembre 1963 :

Protides totaux :	64 g/l
Gammaglobulines :	5 %

17 Octobre 1963 (le lendemain d'une transfusion de 60 cm3) :

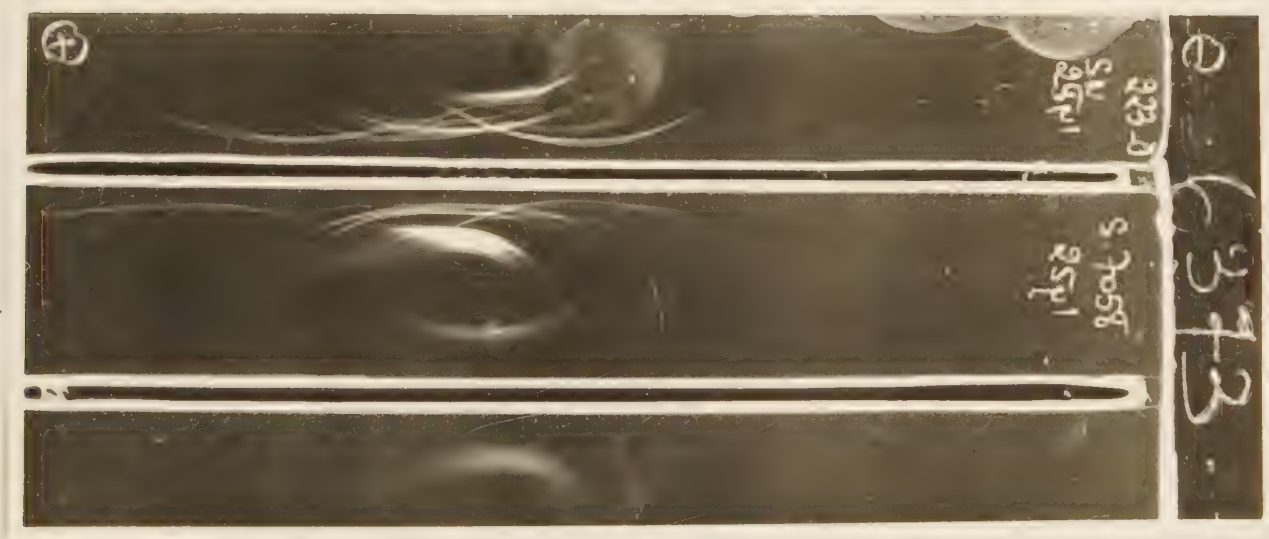
Gammaglobulines : 5 %

Electrophorèse des protides sur papier, 17 Août 1963 (voir analyse quantitative photométrique page 14) :



A α1 α2 β γ

Immunoélectrophorèse, 17 Octobre 1963 (voir compte-rendu page 16) :



SN = sérum humain normal.

S . 7 058 = sérum de la malade.

223 - γ = immunsérum de cheval antisérum humain normal après absorption des anticorps anti-gammaglobulines.

b) Immunoélectrophorèse du 17 Octobre 1963. Laboratoire d'Immunochimie, Service du Professeur Jean Bernard, Professeur Agrégé Séligmann, Dr F. Danon, Hôpital Saint-Louis. (Voir tracé p. 15) :

Protides totaux : 56 g/l

Très importante diminution de la Béta 2 A-globuline dont la ligne de précipitation n'est pas vue sur le diagramme, avec une quantité de sérum pathologique six fois supérieure à celle habituellement employée.

Très nette diminution de la Béta 2-Macroglobuline. Cependant sa ligne de précipitation est vue sur le diagramme.

Très importante diminution des Gammaglobulines.

L'immunsérum utilisé n'a pas permis de mettre en évidence des Gammaglobulines immunochimiquement anormales.

Conclusion : Hypogammaglobulinémie très profonde associée à une très importante diminution de la Béta 2 A-globuline alors que la Béta 2-macroglobuline est proportionnellement moins diminuée que les deux autres "Immunoglobulines".

B) Sous thérapeutique substitutive :

a) Le 20 Décembre 1963, cinq jours après une série d'injections de 8 cm3 de gammaglobulines humaines du Centre National de Transfusion Sanguine à raison d'une injection toutes les trois semaines, un nouveau bilan est pratiqué :

L'électrophorèse sur papier montre, pour un taux de protides de 55 g/l, des gammaglobulines à 3 %.

L'immunoélectrophorèse montre (Dr F. DANON) :

- très importante diminution de la Béta 2 A globuline.
- très importante diminution de la Béta 2 macroglobuline.

La diminution des gammaglobulines est moins importante que sur le prélèvement précédent.

Conclusion : l'augmentation des gammaglobulines par rapport au prélèvement précédent peut être due à la thérapeutique par les gammaglobulines.

b) Le 19 Janvier 1964, un mois après l'arrêt des injections de gamma-globulines, une immunoélectrophorèse est pratiquée au Laboratoire d'immunochimie du Professeur BURTIN à l'Institut de recherches Scientifiques sur le Cancer à Villejuif ; elle révèle :

- Diminution importante des gammaglobulines (mais il en reste une quantité notable).
- Diminution importante de la Béta 2 A globuline.
- Diminution de la Béta 2 M globuline (étudiée par une autre méthode immunochimique).
- Augmentation de l'Alpha 2 Macroglobuline (normal pour l'âge).

Conclusion : Déficit important et grossièrement parallèle des trois immunoglobulines.

c) Le 2 Mai 1964, trois semaines après une injection de 10 cm3 de gamma-globulines, est pratiqué en externe un nouveau bilan :

L'électrophorèse des protides sur papier révèle des gammaglobulines à 8 %.

L'immunoélectrophorèse montre (Dr F. DANON) :

- Très importante diminution des Béta 2 A globulines.
- Très importante diminution des Béta 2 M globulines dont la ligne de précipitation n'est pas vue sur le diagramme.
- Diminution des gammaglobulines (2 mg/cm3 par la méthode de Soothil).

d) Lors de la deuxième hospitalisation, deux électrophorèses des protides sur papier sont pratiquées :

L'examen du 21 Septembre 1964 montre, une semaine après une injection de 14 cm3 de gammaglobulines, pour une protidémie totale de 60 grammes par litre, 3 % de gammaglobulines.

e) Le 21 Octobre 1965, une immunoélectrophorèse faite en externe trois semaines après une injection de 10 cm3 de gammaglobulines, montre (Dr F. DANON) :

- Très importante diminution des Béta 2 A et Béta 2 M globulines

- Diminution des gammaglobulines. Celles-ci ont été appréciées par la méthode de Soothil entre 3 et 5 mg/cm3.

II - Etude de la formation des anticorps :

A) Anticorps bactériens :

- Antistreptolysines : taux nul.

- Anticorps antityphoparatyphoïdiques après vaccination : séro-diagnostic de Widal négatif.

Cette enfant n'avait auparavant subi aucune vaccination ni contracté aucune maladie infectieuse.

B) Agglutinines naturelles (Laboratoire d'Immunohématologie de l'Hôpital Saint-Louis, Service du Professeur Jean Bernard, Professeur agrégé DAUSSET), 20 Décembre 1963 :

La malade est du groupe A Rhésus positif. La recherche des agglutinines régulières est négative avec les hématies A.I et positive avec les hématies B au titre de 1 / 1 (soit avec du sérum pur, alors que chez l'adulte normalement la recherche est positive au titre de 1 / 16).

III - Etude lymphoplasmocytaire :

L'hypoplasie du tissu lymphoïde frappe chez cette enfant : pas de ganglion lymphoïde palpable, rate non perçue, amygdales rudimentaires, thymus et végétations non visibles sur les films radiologiques.

Les nombreux hémogrammes pratiqués montrent tous, pour un chiffre de leucocytes normal ou légèrement diminué, une formule inversée pour l'âge avec une forte prédominance de polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie (voir courbe page19). La moyenne du chiffre absolu des lymphocytes pour les 28 hémogrammes pratiqués s'établit à 1850 par mm3, ce qui représente un nombre nettement au dessous de la limite inférieure des normes de cet âge : 3 000 par mm3 pour BRETON (22),

NOMBRE ABSOLU PAR mm3 DMS

Leucocytes : ————
Poly nucléaires neutrophiles : - - - - -
Lymphocytes : ....

J. MARIE (147), LEVEQUE (138).

Le myélogramme pratiqué le 14 Janvier 1964 montre :

Série granulocytaire :

myéloblastes : 1 %
promyélocytes : 1 %
myélocytes : 20 %
métamyélocytes : 16 %
polynucléaires : 28 %

Série rouge :

proérythroblastes : 1,5 %
érythroblastes basophiles : 1,5 %
érythroblastes polychromatophiles : 5 %
érythroblastes acidophiles : 5 %

Série non myéloïde :

lymphocytes : 21 %

On ne peut accorder, sur le fait d'un seul examen, aucune valeur à l'absence de plasmocytes dans cette formule médullaire.

La biopsie d'un ganglion inguinal fut pratiquée le 24 Septembre 1964, en fin d'intervention pour dénudation de crosse de saphène interne (sur membre déjà porteur d'une thrombose basse de cette veine) : "L'examen histologique montre un ganglion remanié par une sclérose abondante. Il existe des centres clairs et des cellules réticulaires ainsi que de nombreux lymphocytes. Cet aspect est celui d'une inflammation chronique non spécifique. Aucun signe de malignité, aucun plasmocyte n'a été rencontré sur les fragments étudiés" (Dr LANCRET). Outre l'absence de plasmocytes, on remarquera donc l'absence d'aplasie du tissu lymphoïde.

- ETUDE DE LA FAMILLE -

Nous avons pratiqué une étude immunoélectrophorétique des parents et de la fratrie de notre malade (Laboratoire du Professeur SELIGMANN, Hôpital Saint-Louis, Docteur F. DANON).
Les parents ne sont pas consanguins :

- Monsieur TH.... Armand est issu d'une fratrie de 11 enfants dont 3 décédèrent : 2 en bas âge de cause inconnue et 1 à treize ans d'insuffisance rénale. La descendance des 7 autres frères et soeurs d'Armand est normale. Son immunoélectrophorèse se révèle normale.

- Madame TH.... Yvonne est issue d'une fratrie de 8 enfants tous vivants. La descendance de ses 7 frères et soeurs est normale. Son immunoélectrophorèse se révèle normale.

La fratrie de notre malade se compose de 15 enfants dont 9 décédèrent : 5 furent morts nés ou décédèrent dans les premieres heures. Les 4 autres nous interessent particulièrement car ils succombèrent entre deux et quatre mois à des troubles digestifs chroniques comparables, aux dires de la mère, à ceux de notre malade. Malheureusement, aucun ne fut hospitalisé et nous ne possédons à leur sujet aucun renseignement biologique. 5 frères et soeurs de notre malade restent donc en vie :

- Jean-Jacques : 18 ans se porte bien et possède une immunoélectrophorèse normale.

- Lydie : 17 ans se porte bien et présente une augmentation modérée des gamma et des béta 2 A globulines.

- José : 15 ans se porte bien et présente une diminution isolée de la béta 2 M globuline.

- Joëlle : 14 ans se porte bien et présente une immunoélectrophorèse normale.

- Patrick : 12 ans se porte bien et présente une augmentation très modérée de la béta 2 M globuline.

Nous remarquons donc quelques anomalies globuliniques dans la fratrie de notre malade sans pouvoir en tirer de conclusion au point de vue génétique.

Nous avons découvert qu'une cousine de notre malade décéda en bas âge à l'Hôpital Trousseau d'une affection semblable. Nous devons à l'amabilité du Docteur SALET d'avoir pu accéder à son dossier et de pouvoir reproduire ici le résumé de son observation. Nous l'en remercions vivement.

OBSERVATION N° 2

THI... Marthe, née le 9 mars 1964, avec un poids de 3,420 Kgs, entre à l'Hôpital Trousseau, Service du Docteur SALET, le 22 Avril 1964, à l'âge de six semaines, pour diarrhée.

Les troubles digestifs ont commencé dans les premiers jours de la vie : selles nombreuses et vomissements ayant entrainé plusieurs changements de lait sans succès.

La diarrhée s'est aggravée à partir du 19 Avril 1964, avec vomissements mais sans fièvre, nécessitant l'hospitalisation.

A l'entrée, l'enfant, non deshydratée (poids : 3,620 Kgs), est apyrétique. Sa diarrhée semble bien s'expliquer par la présence de colibacilles 125 B 15 à la culture des selles et un traitement par régime (soupe de carottes), Colimycine et Néomycine est mis en route.

Malgré ce traitement, les troubles digestifs persistent, nécessitant dès le 25 Avril le recours aux perfusions veineuses. Malgré de nombreux essais diététiques et thérapeutiques, diarrhée et vomissements persistent pendant tout le mois de Mai 1964 et conduisent à la discussion d'une diarrhée chronique. On élimine successivement une intolérance lactée, une coeliaquie, une mucoviscidose, une intolérance à la béta-lactoglobuline, une infection intestinale (les coprocultures sont devenues négatives) ou extra-intestinale (aucun foyer infectieux n'est décelable), et on pense surtout à une intolérance aux sucres.

La situation demeure inchangée au cours du mois de Juin 1964 malgré diverses tentatives diététiques et thérapeutiques : l'enfant se dénutrit, vomit et émet de nombreuses selles liquides.

Le 13 Juin, pour la première fois, on constate cliniquement l'émission de pus par l'anus ce qui, joint à l'aspect de l'hémogramme, fait envisager la possibilité d'un abcès de la fosse ischio-rectale avec fistule.

A partir du 17 juin 1964, l'alimentation redevient exclusivement orale par végélact A que l'enfant prend bien sans vomir. Les selles ne s'améliorent qu'à la fin du mois de Juin.

Le 30 Juin 1964, une électrophorèse sur papier des protéines du sang est pratiquée : avec un taux de gammaglobulines à 6 %, elle ne retient pas l'attention.

Du 24 Juin au 17 Juillet 1964, s'installe une période d'accalmie. L'enfant s'alimente bien (crème de riz, gélopectose), n'a plus de vomissement et reprend du poids (3,800 Kgs).

Fin Juillet les troubles digestifs réapparaissent et nécessitent bientôt le retour à la voie veineuse. Ils ne cèdent plus quoi qu'on fasse. L'enfant périclite rapidement et décède le 16 Août 1964 à l'âge de 5 mois dans un tableau de diarrhée et de vomissements fébriles avec asthénie et grande dénutrition.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Pour plus de clarté, nous résumons ci-dessous les résultats des principaux examens pratiqués chez cette malade durant toute son hospitalisation.

- Sur 11 coprocultures, une montre un germe pathogène (à l'entrée) : Colibacille 125 B 15. Deux échantillons de selles révèlent du pus à l'examen direct et la culture fait pousser du staphylocoque à deux reprises. Les autres coprocultures restent négatives.

- Le PH des selles s'établit en moyenne autour de 7 .

- Un transit du grêle montre une stase gastrique, une dilution importante de la baryte, le côlon s'opacifiant tardivement.

- 6 examens O.R.L pratiqués furent négatifs.
- 2 ponctions lombaires se révèlèrent normales.
- 1 culot urinaire fut normal.
- 1 électrophorèse sur papier des protides pratiquée le 30 Juin 1964 montre :

Protides totaux	:	69,5 gr/l
Albumine	:	56 %
Globulines :		
Alpha 1	:	8 %
Alpha 2	:	30 %
Béta		
Gamma	:	6 %

- Les résultats des hémogrammes en ce qui concerne les leucocytes sont relatés dans le tableau ci-dessous (le nombre des hématies étant constamment normal):

Date	Leucocytes / mm3	Neutrophiles / mm3	Lymphocytes/mm3
23 Avril 1964	20 000	11 100	7 800
5 Mai 1964	10 600	7 840	2 430
9 Juin 1964	13 600	6 250	5 980
13 Juin 1964	19 200	10 560	6 520
16 Juin 1964	20 400	17 340	2 440
19 Juin 1964	19 800	14 850	1 380
22 Juin 1964	12 000	9 000	2 280
10 Août 1964	13 200	8 310	4 620

Cette observation se superpose exactement à la nôtre : en effet, il s'agit bien, chez un nourrisson du sexe féminin, d'une diarrhée chronique à début précoce, totalement et remarquablement isolée d'un bout à l'autre de l'évolution, avec pus dans les selles, transitoirement améliorée par les antibiotiques,

et résistant à toute tentative de classification parmi les étiologies habituelles des diarrhées au long cours.

En l'absence d'étude immunoélectrophorétique, il est impossible d'affirmer ici l'agammaglobulinémie. Cependant, l'examen attentif de la bande d'électrophorèse sur papier de cette malade révèle à peine la tache correspondant aux gammaglobulines. Nous pensons que le chiffre de 6 % lu au photomètre est un chiffre abusif qui a trompé la bonne foi des Médecins (comme nous le fûmes nous mêmes au début pour notre malade ; voir page 5). De plus, cette immunoélectrophorèse fut pratiquée immédiatement après cinq transfusions sanguines de 50 cm3 chaque (soit un total de 250 cm3 pour un enfant de 3,500 Kgs), ce qui vient encore accroître nos convictions.

L'absence d'autopsie et de biopsie ganglionnaire gêne l'exclusion d'une alymphocytose type GLANZMANN-RINIKER. Cependant, les chiffres absolus de lymphocytes rapportés dans le tableau ci-dessus sont difficilement compatibles avec un tel diagnostic.

Enfin, les arguments génétiques (une soeur de cette malade décédée à 8 mois de diarrhée chronique et une cousine - notre observation - atteinte d'agammaglobulinémie avec diarrhée chronique) nous font penser qu'il s'est agi très probablement d'une agammaglobulinémie à forme diarrhéique pure.

Nous avons, sur un arbre généalogique simplifié à l'extrême (toutes les branches inintéressantes ayant été éliminées) (voir page 27), tenté de figurer les rapports familiaux des observations 1 et 2. Nous constatons que ces deux petites filles sont cousines sous-germaines à double titre, à la fois du côté maternel et du côté paternel. Les familles 1 et 2 s'unissent en effet à deux niveaux identiques, ce qu'exprime bien l'aspect curieusement symétrique de l'arbre

Malheureusement, cette situation originale ne nous permet aucune déduction génétique. Nous ne pouvons même pas savoir par quelle lignée (maternelle ou paternelle) s'est transmise la maladie. Nous pouvons seulement comprendre à quel

FAMILLE N° 1

† 1 mois ½ Diarrhée

† 2 mois Diarrhée

BS

BS

BS

BS

† 4 mois Diarrhée

BS

† 2 mois ½ Diarrhée

† Quelques heures : hémorragie

† Mort né

† N'a vécu qu'une heure

Judith (malade N° 1)

† 2 jumelles Avortement.

FAMILLE N° 2

BS

BS

BS

BS

BS

BS

BS

BS

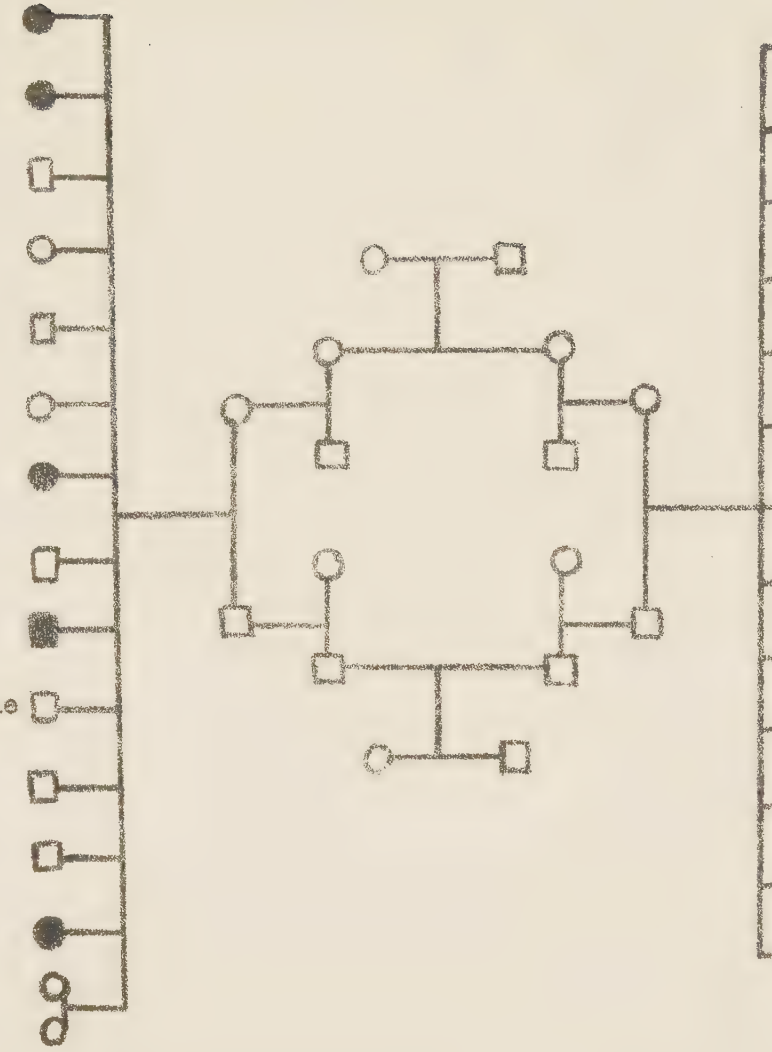
BS

† 8 mois Diarrhée

BS

BS

† Marthe (malade N° 2)



○ Fille
□ Garçon
} sains

● Fille
■ Garçon
} atteints ou présumés atteints

point le matériel génétique de ces deux enfants a pu être semblable et constater dans la famille N° 1 quatre décès en bas âge par diarrhée chronique (3 filles et 1 garçon) et deux décès analogues chez les filles dans la famille N° 2. Aucun autre décès suspect n'a été retrouvé dans les autres branches ne figurant pas sur l'arbre généalogique.

Notre travail n'est pas centré sur l'étude génétique des agammaglobulinémies congénitales. Nous rappellerons cependant que la théorie initiale de l'hérédité recessive liée au sexe (76, 77) comporte de nombreuses exceptions prévues d'abord théoriquement (25, 76, 77) puis rencontrées effectivement (voir page 40). Depuis, différents essais de filiation génétique ont été proposés, notamment dans les dysgammaglobulinémies qui se prêtent remarquablement à cette étude (5, 28, 101, 102, 123). Dans les formes avec alymphocytose, par contre, le caractère héréditaire récessif autosomique frappant les deux sexes paraît bien établi.

- REVUE DE LA LITTERATURE -

Depuis l'observation princeps de BRUTON en 1952 (23), les publications relatives à l'agammaglobulinémie se sont multipliées à une cadence sans cesse croissante. Chemin faisant, les aspects cliniques, biologiques et génétiques de la maladie se précisèrent et du même coup ce syndrome fut démembré en diverses variétés soigneusement classées actuellement (ce qui ne sous-entend pas que ce démembrement soit terminé).

Du point de vue symptomatologique qui est le nôtre, c'est devenu un lieu commun d'énoncer que, quelle que soit sa variété, l'agammaglobulinémie se manifeste cliniquement par des infections répétées pouvant frapper tous les appareils mais avec une prédilection marquée pour l'appareil respiratoire. Les atteintes méningées, septicémiques, cutanéo-muqueuses, ostéo-articulaires, urinaires, ganglionnaires ne manquent cependant pas (5, 9, 12, 14, 45, 54, 71, 75, 160, 183, 205). Les troubles digestifs, par contre, occupent une place variable.

Il n'est pas de notre propos de passer en revue la littérature au sujet des formes acquises primitives de l'adulte . Les observations de sprue y abondent (8,10, 30, 31, 32, 34, 39, 40, 78, 95, 111, 120, 142, 158, 165, 166, 167 175, 179, 192, 193, 194, 204, 206). Les troubles de l'absorption intestinale y sont, sinon totalement élucidés dans leur mécanisme, du moins bien étudiés. La fréquence de cette sprue se chiffre à environ 20 % des cas (34, 78, 80, 95, 162, 206). L'efficacité des antibiotiques et des gammaglobulines sur ce syndrome est bien établie. Qu'on nous permette seulement quelques remarques : d'une part, ces sprues sont accompagnées d'infections frappant d'autres appareils (en particulier l'appareil respiratoire) et nous n'avons rencontré que peu d'observations où le caractère isolé de la diarrhée est mentionné (40, 193).
D'autre part, la sprue a parfois été décrite chez des adultes atteints de la forme authentiquement congénitale de la maladie (3). Enfin, les agammaglobulinémies acquises primitives de l'adulte , avec ou sans diarrhée, posent le problème de leur caractère héréditaire possible et celui des agammaglobulinémies génétiquement déterminées d'apparition retardée (25, 30, 77, 120, 148, 158, 162, 180, 195, 199, 204).

Chez l'enfant, par contre, l'agammaglobulinémie congénitale n'a pas bénéficié d'une mise au point aussi parfaite en ce qui concerne les troubles digestifs. Le problème est rendu complexe par le fait que les dérèglements digestifs risquent d'être ici interprétés comme la conséquence des autres localisations infectieuses concomitantes (75).

De 1952 à 1957, certains auteurs, dans des articles à visée générale, ne font que citer les troubles digestifs (70, 77, 100), tandis que d'autres rapportent des observations où figure, entre autres troubles, la diarrhée (58, 63, 99, 131, 182), mais personne ne semble prêter attention au comportement du tube digestif au cours des agammaglobulinémies congénitales. Seul MANTERO en 1955 (143), dans une revue de la littérature groupant à la fois adultes et enfants, rapporte l'existence de diarrhée aigue ou chronique chez 9 malades.

En 1957, GIEDION et coll. (74) décrivent nettement la première observation de dysgammaglobulinémie où la diarrhée ne fait que figurer.

En 1958, HITZIG et coll. (104), TOBLER et coll. (187) décrivent nettement l'alymphocytose que d'autres après GLANZMANN et RINIKER (85) avaient pressentie avant eux (6, 56, 121, 124, 127, 129, 164, 181). La diarrhée, quoique non isolée, y tient souvent bonne place.

En 1959, plusieurs travaux sont consacrés ou font état des troubles digestifs au cours de l'agammaglobulinémie congénitale.

BERNHEIM et coll. (15) publient l'observation de deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent atteints d'agammaglobulinémie avec stéatorrhée. Les auteurs soulignent qu'il s'agit là des premiers cas pédiatriques d'agammaglobulinémie avec trouble de l'absorption des graisses, mais n'entreprennent aucune revue de la littérature en ce qui concerne la diarrhée en général.

NGUYEN (153), dans la thèse inspirée par son maître Julien MARIE, rapporte deux observations où les troubles digestifs sont non seulement importants

mais encore isolés. Ce travail sera repris en 1961 par Julien MARIE et coll. (146) qui, au cours d'une revue comparée de la littérature, oppose la rareté des troubles digestifs dans les agammaglobulinémies de l'enfant et leur fréquence chez l'adulte. Il souligne le caractère exceptionnel des formes intestinales pures à tous les âges.

Dans un article tout récent (147), le même auteur pense que l'une au moins de ces deux observations correspond en fait à une alymphocytose.

Toujours en 1959, BARANDUN et coll. (12) réalisent un énorme travail de synthèse. Ils réunissent 263 observations (31 personnelles et 232 de la littérature jusqu'en 1958) groupant tous les types de déficit en anticorps connus à l'époque quel que soit l'âge et dressent l'inventaire des diverses manifestations cliniques possibles avec leur fréquence. Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire un des nombreux tableaux qui illustrent ce travail (voir page 33).

- On y remarquera que, dans la forme congénitale sans lymphopénie, la diarrhée existe dans 24 cas sur 79, soit environ 30 % (avec une légère prépondérance de formes récidivantes : 16 %).

- Dans l'alymphocytose, la diarrhée existe dans 10 cas sur 19, soit environ 50 % (avec une prépondérance nette de forme récidivantes : 36 %)

- Dans les formes acquises, les pourcentages varient en fonction de la date d'apparition de la maladie : 25 % pour les formes précoces, 50 % pour les formes tardives (où prédominent les diarrhées récidivantes : 38 %), et 35 % si on considère les deux lots ensemble.

- Dans les formes transitoires, le pourcentage est aussi de 30 % environ (avec une nette prépondérance de formes récidivantes : 29 %).

- Le même résultat est constaté pour les formes symptomatiques.

On voit donc que les troubles digestifs se répartissent à peu près équitablement dans cette statistique quel que soit le type du déficit en anticorps et quel que soit l'âge avec cependant une nette prédominance dans la lymphocytophtisie.

INVENTAIRE DES LOCALISATIONS INFECTIEUSES CHEZ LES MALADES AGAMMAGLOBULINEMIQUES.

(d'après BARANDUN 1959)

Infections Bactériennes.

Formes des Agammaglobulinémies.	Formes isolées								Formes symptomatiques		Formes transitoires		Inclassables	
	congénitales						acquises							
	sans Lymphopénie				avec Lymphopénie									
	Famil.		Spora.		Famil.		Spora.		Pré-coces		Tar-dives			
Nombre de cas	32		47		15		4		34		49		44		27		11	
Fréquence des Infections	+	×	+	×	+	×	+	×	+	×	+	×	+	×	+	×	+	×
Infections banales des voies aériennes super.		18	9	21	1	4		1	1	19	5	21	2	14	2	11		1
Bronchites	3	11	4	10	9	1			2	13		24	2	12	6	6		
Pneumonies	3	20	5	28	11		1		3	25	4	42	6	16	5	10		1
Pleurésies	3	2	7	1	1				8	3	12	2	2	1	1			
Conjonctivites	4	1	4	2					3	1	3	1				2		
Oto-mastoïdites	3	15	6	15	2	2	1		4	13	6	14	3	3	11	4		1
Mycoses	7	3	7	8					6	10	7	12	1	5	2			
Furoncles		3			1	2	1		2	1	5	4	1	7		1		
Erysipèle				1					1		3	1						
Autres infections cutanées	5	10	3	10	4	1		1	2	5	4	5	3	6	5	8		2
Infect. uro-génitales		3		2	1		1		2	5	6		2	2	3	1		
Entéro-colites	4	5	7	8	3	4		3	2	7	3	19	5	10	2	8		
Septicémies	5	5	6	6	1		1		2	3	5	4	2		2	11		
Méningites	6		15	1					5	1	5	1	1	1				
Arthrites	4	3	11	3						1	5	4	2	1				
Ostéomyélites	2		4									1		1				
Fièvres fébriles d'étiologie inconnue.	1	3	1	3		3	1	2		12	1	14		9	1	2		1
Scarlatines	1		2						3		3							
Coqueluches	2		5						12	1	4		7					
Diphtérie			1						1		1		1					
Autres infec. Bactér.	1	1	6		10		2		10		13	3	8	2	2	1		

\+ une ou deux infections

× infections récidivantes.

Ce tableau permet de faire le même calcul pour toutes les localisations infectieuses possibles et d'en comparer les fréquences. Par exemple, la pneumonie existe dans 70 % des cas d'agammaglobulinémie congénitale sans lymphopénie alors que la diarrhée n'existe que dans 30 % des cas. Ceci confirme l'énorme prépondérance des atteintes respiratoires.

Mais cette statistique ne permet pas d'apprécier la fréquence de la stéatorrhée chez l'enfant (qui en fait était nulle avant l'observation de BERNHEIM), ni la façon dont s'associent les infections, de sorte que l'on ne peut y rechercher la possibilité de formes diarrhéiques pures.

Au fil des années qui suivirent, d'autres observations d'agammaglobulinémie congénitale furent publiées où l'on retrouve les troubles digestifs sporadiques ou récidivants mais jamais isolés (72, 115, 151, 196).

En 1962, SQUIRE (183) inventorie les manifestations cliniques de 82 malades de toutes catégories et de tous âges recensés de 1956 à 1961 dans le Royaume Uni. Nous reproduisons page35 son tableau récapitulatif. SQUIRE recense le nombre total des atteintes infectieuses et non pas le nombre de malades atteints de telle ou telle localisation ce qui n'est pas aussi commode que la façon de procéder de BARANDUN. Cependant, ce tableau permet de comparer la fréquence des localisations et on voit que les troubles digestifs viennent loin derrière les infections respiratoires et cutanées. De même on peut y lire que la fréquence des troubles digestifs est la même quel que soit l'âge.

Le dernier travail en date à notre connaissance sur ce sujet est celui de Claude POLONOVSKI (162). A propos d'une agammaglobulinémie d'apparition biologique apparemment retardée, cet auteur insiste sur la possibilité de diarrhée au long cours chez les enfants agammaglobulinémiques et fait une revue de la littérature d'où il ressort que les troubles digestifs peuvent exister, avec ou sans malabsorption, dans toutes les variétés de la maladie. Il met du même

INVENTAIRE DES LOCALISATIONS INFECTIEUSES CHEZ LES MALADES AGAMMAGLOBULINEMIQUES.

(d'après SQUIRE 1962)

Localisations	Enfants 0 à 14 ans		Adultes		Total
	M	F	M	F	
	41	9	10	22	82
Poumons	63	13	21	51	153
Voies aériennes sup.	51	17	17	24	109
Peau	40	11	11	29	91
Appareil digestif	9	3	5	6	23
Voies urinaires	2	0	0	8	10
Appareil génital		1		6	7
Os et articulations	3	0	1	3	7
Morts	6	5	1	5	17
Mortalité %	15	56	10	23	21

coup en doute l'opinion classique selon laquelle la diarrhée est beaucoup plus fréquente chez l'adulte que chez le nourrisson. Son malade, remarquablement étudié et dépourvu de malabsorption, n'entre cependant pas dans le cadre d'une forme diarrhéique pure puisque d'autres localisations infectieuses sont rapportées.

Nous ne voulons pas terminer cette revue de la littérature sans un apport personnel à l'étude statistique des troubles digestifs dans les agammaglobulinémies congénitales chez l'enfant (à l'exclusion de toutes les autres formes). Nous avons adopté pour cela la classification déjà utilisée par Claude POLONOVSKI (162) et nous essaierons de déterminer la fréquence de la diarrhée et des troubles de l'absorption au cours de :

- La forme transitoire du nourrisson.
- La forme type "BRUTON".
- La forme du sexe féminin.
- La forme avec dysgammaglobulinémie.
- La forme avec alymphocytose.

Cette classification, quoique pratique, se révèle trop rigide de l'aveu même de son auteur et maintes observations, à cheval sur deux types, entrent difficilement dans cette systématisation (par exemple 22). Des formes intermédiaires doivent y prendre place. Nous n'avons pas la prétention de colliger toutes les observations d'agammaglobulinémie congénitale publiées dans le monde, chose difficilement réalisable à l'heure actuelle. Nous voulons simplement faire un sondage suffisant pour fonder une opinion.

I. Dans les agammaglobulinémies transitoires du nourrisson :

Le comportement des anticorps a été fort bien étudié dans les premiers mois de la vie (196, 81, 103, 171) et l'hypogammaglobulinémie est un phénomène physiologique aux alentours du sixième mois. Si beaucoup de nourrissons traversent cette période sans le moindre incident, d'autres s'infectent facilement. Toutes les localisations infectieuses peuvent apparaitre.

Nous avons revu à ce sujet 13 publications de la littérature groupant 32 cas (11, 12, 60, 70, 77, 81, 103, 105, 135, 178, 186, 196, 198). La diarrhée existe dans 6 cas.(77, 135 N° 14 et 15, 198) soit environ 20 %.

Nous voudrions rapporter ici une observation que nous devons à l'amabilité des Dr. CANET J. et PESNEL G.

OBSERVATION N° 3

DEL ... Isabelle nait le 1er Août 1963. Dès son plus jeune âge elle présente des troubles digestifs nécessitant des hospitalisations itératives dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil.

Première hospitalisation le 6 Août 1963 à l'âge de six jours pour diarrhée à staphylocoques dorés pathogènes. On découvre à cette occasion une cardiopathie congénitale. L'enfant sort en bon état digestif le 20 Août 1963.

Deuxième hospitalisation le 4 Septembre 1963 à l'âge d'un mois pour état neuro-toxique par diarrhée à colibacilles 125 B 15 nécessitant la réhydratation veineuse. L'enfant sort en bon état le 17 Septembre 1963.

Troisième hospitalisation le 24 Septembre 1963 à l'âge de deux mois environ pour récidive de diarrhée à staphylocoques dorés pathogènes.

De retour à domicile le 30 Septembre 1963, l'enfant continue à présentor des selles médiocres avec des épisodes diarrhéiques récurrents à coproculture négative et ne prend pas de poids. Un épisode infectieux respiratoire asthmatiforme survient qui répond bien aux antibiotiques.

Une quatrième hospitalisation est décidée le 14 Décembre 1963 pour bilan. Trois électrophorèses des protides sur papier pratiquées respectivement à deux mois (Laboratoire de l'Hôpital de Créteil), trois mois (Laboratoire des Docteurs COLIN et DESMONTS) et trois mois et demi (Laboratoire de l'Hôpital de Créteil) ne montrent qu'une tache infime de gammaglobulines (3 % selon les Docteurs DESMONTS et COLIN, pour une protidémie à 58 grammes par litre). On pratique une

immunoélectrophorèse (Laboratoire du Docteur SELIGMANN, Hôpital Saint-Louis) : hypogammaglobulinémie associée à une diminution de la Béta 2 A globuline, alors que la Béta 2 M globuline est sensiblement normale. Peut-être s'agit-il d'un "retard de maturation" (Docteur F. DANON). Une ultracentrifugation est pratiquée par le Centre National de Recherche Scientifique : elle révèle l'absence du pic S = 6,6 correspondant aux gammaglobulines (Madame S.FILITTI-WURMSER).

L'enfant reçoit une première injection de 200 mg/Kg de gammaglobulines du Centre National de Transfusion Sanguine et sort le 16 Novembre 1963. Les gammaglobulines continuent à être administrées à domicile à raison d'une injection de 200 mg/Kg tous les huit jours. L'état digestif et général se transforme littéralement et la prise de poids devient substantielle (1 Kg par mois) malgré quelques épisodes infectieux rhino-pharyngés. Les injections de gammaglobulines sont espacées à trois semaines puis arrêtées le 27 Mars 1964 à l'âge de huit mois sans reprise des troubles digestifs.

Cinquième hospitalisation les 21 et 22 Mai 1964 à l'âge de dix mois pour bilan de contrôle après deux mois d'interruption du traitement. L'électrophorèse des protides sur papier (Laboratoire de l'Hôpital de Créteil) révèle une tache normale de gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse (Docteur F. DANON) montre que les gammaglobulines sont actuellement moins diminuées que sur le prélèvement précédent. La Béta 2 M globuline est toujours normale. La diminution de la Béta 2 A globuline ne peut être considérée comme pathologique à l'âge de dix mois.

Par la suite, l'enfant présente à nouveau un épisode diarrhéique à staphylocoques dorés pathogènes qui nécessite la reprise du traitement prophylactique en Mai 1964 aux mêmes doses et au même rythme que précédemment. Malgré ce traitement, de nouveaux épisodes diarrhéiques surviennent. En Septembre 1964 : diarrhée à staphylocoques et à colibacilles 124 B 17 nécessitant une injection supplémentaire de gammaglobulines de 11 cm3. En Octobre 1964 : angine. En Décembre 1964 : diarrhée à staphylocoques dorés pathogènes et angine. En Janvier : angine. En Février : nouvel épisode diarrhéique à coproculture négative. Cependant les gammaglobulines sont définitivement arrêtées le 4 Mars 1965. Les selles demeurent normales.

Un nouveau contrôle biologique est exécuté le 5 Juin 1965, à l'âge de vingt deux mois, après trois mois d'arrêt de la thérapeutique. L'électrophorèse sur papier (Docteurs COLIN et DESMONTS) montre une tache normale de gammaglobulines avec un taux à 9 %. L'immunoélectrophorèse (Docteur F. DANON) ne révèle plus que des modifications modérées des Béta 2 A et des gammaglobulines.

L'enfant est ensuite vaccinée le 30 Juin 1964 (vaccin atténué) avec une grosse réaction locale trainante et quelques troubles digestifs difficiles à interpréter et on pratique par prudence une dernière injection de gammaglobulines. Depuis cette époque l'enfant se porte bien.

Cette observation n'a rien d'exceptionnel, cependant nous la reproduisons pour bien montrer qu'au cours des agammaglobulinémies transitoires physiologiques du nourrisson, non seulement la diarrhée peut survenir au même titre que les autres localisations infectieuses, mais que de plus elle peut occuper à elle seule l'avant-scène du tableau clinique.

II. Dans les agammaglobulinémies congénitales type BRUTON.

Nous disposons ici d'un grand nombre de publications représentant un matériel très hétérogène que nous avons essayé de classer.

Certaines publications ne permettent aucune analyse valable car ne comportant pas suffisamment de détails cliniques ou biologiques ou relatant un groupe de malades où chaque cas n'est pas dissocié (70, 76 et 77, 101, 116, 163). Ces publications représentent 36 cas que nous n'avons pu garder.

D'autres articles relatent des observations où les examens correspondants aux gammaglobulines n'ont pas été faits ou rapportés (12 N° 1 a, 17 N° 1, 113 N° 1, 115 N° 3). Ces publications représentent 4 cas : 2 sans diarrhée et 2 avec diarrhée.

Certains articles ont trait à des observations où l'étude des gammaglobulines a été effectuée mais où les résultats chiffrés ne sont pas donnés (2, 24 N° 2 et 3, 64, 107 N° 6, 156). Le tout représente 8 cas sans diarrhée.

Le groupe le plus important est celui des observations où l'étude des anticorps est bien réalisée mais où manque, totalement ou en partie, l'étude immunoélectrophorétique (14 N° 1, 15 N° 2, 17 N° 2, 23, 26 N° 1, 38, 44 N° 1-3 et 4, 53 N° 3, 57, 58, 63 N° 1 et 4, 66, 72, 73, 90, 92, 98, 99, 113 N° 2, 115 N° 1, 2 et 4, 117, 130, 131, 134, 145, 146 N° 2, 140, 150, 151, 154, 155, 182, 185, 188, 189, 195 N° 2). Ces publications représentent 64 cas ; 37 sans diarrhée et 27 avec diarrhée (dont 16 avec récidives).

Enfin quelques observations sont complètes et représentent 17 cas : 10 sans diarrhée, 7 avec diarrhée (dont 4 avec récidives) (5, 12 N° 1, 2 et 3, 19, 21, 26 N° 2, 48 N° 2, 146 N° 1, 162, 196).

L'étude porte donc sur un ensemble de 93 cas d'agammaglobulinémie type BRUTON. La diarrhée existe dans 38 % des cas avec une prépondérance de formes récidivantes : 22 % (voir tableau page 41). La stéatorrhée n'est rencontrée qu'une fois (15 N°2) mais rares sont les observations où une étude de l'absorption intestinale est pratiquée (15, 162, 63 N° 4). Si on excepte les deux cas de Julien MARIE (146) qui, de l'avis de l'auteur, appartiennent peut-être aux lymphocytophtisies, nous n'avons rencontré aucune forme diarrhéique pure dans cette revue de la littérature.

III. Dans les agammaglobulinémies congénitales du sexe féminin :

La publication des premiers cas féminins (94, 44 N° 2) a jeté un trouble dans la belle théorie de l'agammaglobulinémie congénitale récessive liée au sexe masculin. Malgré une meilleure connaissance actuelle du problème, ce malaise n'est pas dissipé puisqu'on s'aperçoit par exemple que la classification que nous adoptons sépare les deux jumeaux de BERNHEIM (15) qui ont cependant toute chance de présenter la même maladie !

Ce groupe représente un matériel homogène que l'on peut étudier d'un seul tenant. Deux observations seulement relatent des renseignements immunoélectrophorétiques (12 N° 4, 49 et 50). Pratiquement tous les autres cas ont une évaluation des gammaglobulines clairement rapportée (4, 7, 14 N°2, 15 N° 1, 33, 36, 37, 41, 44 N° 2, 75 N° 3, 92, 94, 157, 173, 177, 190, 195 N° 1). Nous avons

FREQUENCE DE LA DIARRHEE DANS LES AGAMMAGLOBULINEMIES CONGENITALES TYPE BRUTON.

(d'après une revue personnelle de la littérature portant sur 93 cas)

Etude des Anticorps	Nombre de cas	Sans diarrhée	Diarrhée Sporadique	Diarrhée Récidiv.	Total Diarrhée
Non faite ou non rapportée	4	2	1	1	2
Rapportée mais non chiffrée	8	8	0	0	0
Immunoélectrophorèse non rapportée ou incomplète	64	37	11	16	27
Complète	17	10	3	4	7
Totaux	93	57	15	21	36
Pourcentages		62 %	16 %	22 %	38 %

dénombré 23 observations avec 16 cas sans trouble digestif et 7 cas avec diarrhée (dont 2 avec récidives). La diarrhée existe donc ici dans environ 30 % des cas, avec une prédominance de formes sporadiques (8 % de formes récidivantes).

Nous ne relevons dans ce chapitre qu'une forme avec stéatorrhée (15 N°1) et aucun cas avec diarrhée isolée récidivante.

IV. Dans les dysgammaglobulinémies :

Il est nécessaire ici d'étudier les troubles digestifs en fonction des différentes catégories biologiques du syndrôme.

a) Dans les formes normogammaglobulinémiques avec déficit en Béta 2 A et Béta 2 M globulines:

Nous avons relevé ici 5 publications (12 N° 5, 16, 74, 80, 159) groupant 5 cas : La diarrhée n'existe à l'état sporadique que dans 2 cas.

b) Dans les déficits isolés en Béta 2 A globuline :

Nous avons réuni 4 travaux (126, 136, 137, 171) groupant 5 cas : la diarrhée existe dans tous ces cas sous la forme récidivante et l'une de ces observations (171) se singularise doublement par la présence d'une stéatorrhée et par l'absence de toute autre localisation infectieuse.

Nous avons classé à part les cas rapportés par WEST (108, 196) car ils constituent un lot hétérogène. On y trouve 13 observations de déficit isolé en Béta 2 A globuline : 5 ont trait à des enfants frappés d'infections récidivantes sans diarrhée, 2 sont atteints de malabsorption intestinale, 2 d'affection rénale ou hépatique, et 4 enfin présentent des troubles neurologiques divers.

C'est encore l'atteinte neurologique qui préoccupe dans le syndrome d'ataxie télangiectasie où le déficit en anticorps est, sinon constant, du moins fréquent. Les déficits isolés en Béta 2 A globuline ont été souvent rapportés ici, mais ils ne représentent pas le seul type observé puisque, non seulement les autres variétés de dysgammaglobulinémie, mais encore les déficits globaux peuvent s'y rencontrer. Il n'entre pas dans notre propos d'étudier les troubles digestifs dans

ces observations d'ataxie télangiectasie qui dépassent actuellement la centaine (119).

c) Dans les formes hypogammaglobulinémiques avec déficit en Béta 2 A globuline et augmentation de la Béta 2 M globuline :

Nous avons réuni ici 13 publications groupant 12 cas (1, 80, 101, 108 et 109 et 196, 110 et 133, 112, 114 et 27, 168 et 169) : une seule observation mentionne des diarrhées récidivantes non isolées (109). Aucun cas avec malabsorption n'est rapporté.

d) D'autres observations se classent difficilement :

(29, 48 N° 1, 184, 128). Les dysgammaglobulinémies se résument elles aux trois formes décrites ci-dessus? Il existerait peut-être d'autres combinaisons de déficits comme semble le montrer BURTIN (28) qui présente l'étude génétique de 16 familles dont les membres ont des déficits de formule variée.

Si nous résumons ce que nous apprend l'analyse des dysgammaglobulinémies, sur un total de 26 cas, nous notons 10 observations avec diarrhée, soit 38 %. Soulignons ici la nette prédominance des troubles digestifs récidivants (23 %), surtout dans les déficits isolés en Béta 2 A globuline, avec une observation de stéatorrhée isolée (171).

V. Dans les alymphocytoses :

Il s'agit là d'une forme tout à fait spéciale d'agammaglobulinémie congénitale. A la carence en anticorps s'associe ici une aplasie intense du tissu lymphoïde avec lymphopénie sanguine. Cette forme se distingue à tel point des autres agammaglobulinémies congénitales qu'elle a été décrite la première en 1929 chez l'adulte (96), puis en 1950 chez l'enfant (85), avant même que BRUTON (23) publie son premier cas d'agammaglobulinémie congénitale en 1952. C'est qu'en effet le tableau clinique et le désordre hématologique permettent d'en faire le diagnostic avant l'étude électrophorétique et immunoélectrophorétique du sérum.

FREQUENCE DE LA DIARRHEE DANS LES DYSGAMMAGLOBULINEMIES.

(d'après une revue personnelle de la littérature portant sur 26 cas).

Formes	Nombre de cas.	Sans Diarrhée	Diarrhée Sporadi.	Diarrhée Récidiv.	Total Diarrhée
Gamma = Normales Béta 2 A = Diminuées Béta 2 M	5	3	2		2
Déficit isolé en Béta 2 A	5			5	5
Gamma = Diminuées Béta 2 A = Diminuées Béta 2 M = Augmentées	12	11		1	1
Observations inclassables	4	2	2		2
Total	26	16	4	6	10
Pourcentages		61 %	15 %	23 %	38 %

Cette étude ne viendra qu'enrichir la description de la maladie en 1958 (104, 187). Un pronostic constamment fatal singularise encore cette entité. Enfin la découverte de l'aplasie thymique à l'origine du déficit cellulaire donne un regain d'intérêt à cette maladie (82, 84, 201, 139, 61).

Nous avons réuni 38 publications représentant 56 observations soit la presque totalité de la littérature à ce sujet. Deux adultes (96, 97) ont été exclus de notre travail. Les 54 observations restantes réunissent non seulement des alymphocytoses pures mais encore des observations de vaccine ou de B.C.G généralisés.

Le critère qui nous a guidé dans le choix des cas irréfutables n'est pas basé sur les résultats des études immunologiques, puisque nombre d'observations authentiques n'en comportent pas, mais bien sur la lymphopénie sanguine, et mieux sur l'étude anatomo-pathologique du système lymphatique par biopsie ou à l'autopsie (l'aspect du thymus représentant dans ce dernier cas la "pierre angulaire" du diagnostic - 147 -).

Nous avons ainsi recensé 39 cas irréfutables (6, 12 N° 11 et 11a, 13, 18, 20, 22, 56, 65, 69, 82, 85, 104, 106 N° 3-4 et 6, 121, 124, 125, 127, 147, 152, 170, 174, 176, 187, 197, 201 N° 2 et 4), 6 cas douteux (42, 106 N° 5, 129, 164, 181, 201 N° 3), 6 cas atypiques (12 N° 9-9a-9b-9c-10 et 10a) et 3 dysgénésies réticulaires (52, 83).

Le tableau page 46 résume nos résultats en ce qui concerne les troubles digestifs. Ce tableau permet de constater que la diarrhée existe dans 70 % des alymphocytoses. La lecture des observations nous apprend qu'il s'agit de diarrhées récidivantes, le plus souvent associées à d'autres manifestations, surtout respiratoires, exceptionnellement isolées (104 N° 1, 146). Aucun trouble de l'absorption intestinale n'a été rapporté à notre connaissance dans cette maladie bien que certaines observations comportent une recherche à ce sujet (13, 106 N° 4, 174).

En résumé :

Au terme de cette revue de 229 observations de la littérature des agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales nous sommes en mesure

FREQUENCE DE LA DIARRHEE DANS LES AGAMMAGLOBULINEMIES CONGENITALES AVEC ALYMPHOCYTOSE.

(d'après une revue personnelle de la littérature portant sur 54 cas)

	TOTAUX	Avec Diarrhée	Sans Diarrhée	Sans Renseignement
Cas Irréfutables	39	28	6	5
Cas Douteux	6	2	1	3
Formes Atypiques	6	6		
Dysgénésies	3	1		2
Totaux	54	37	7	10
Pourcentage		68 %	12 %	20 %

de dire que les troubles digestifs existent dans :

- 20 % des formes transitoires,
- 38 % des formes type BRUTON, (22 % avec multirécidives)
- 30 % des formes du sexe féminin (8 % avec multirécidives)
- 38 % des formes avec dysgammaglobulinémie (23 % avec multirécidives)
- 70 % des formes avec alymphocytose (diarrhée multirécidivante)

On constate donc que du point de vue des troubles digestifs (comme d'ailleurs des autres points de vue) il faut distinguer deux types tout à fait différents d'agammaglobulinémie congénitale : d'une part, les formes sans alymphocytose avec en moyenne 30 % des cas comportant des troubles digestifs, et, d'autre part, les formes avec alymphocytose où les troubles digestifs existent dans 70 % des cas. Ces chiffres correspondent approximativement à ceux donnés par BARANDUN et coll. en 1959 (12).

La stéatorrhée n'a été rapportée que dans 3 observations (15, 171). Les médecins d'adultes la décrivent beaucoup plus fréquemment mais rares sont les observations pédiatriques où l'étude de l'absorption intestinale est effectuée si bien qu'un bon nombre de stéatorrhées doivent passer inaperçues chez l'enfant.

Les formes diarrhéiques pures sont exceptionnelles, tant dans le type sans alymphocytose où nous n'en relevons qu'un seul cas (171), que dans le type avec alymphocytose où nous n'en trouvons que trois cas (104 N° 1, 146).

Enfin, on remarquera que, contrairement à l'opinion communément répandue, les troubles digestifs sont aussi fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

- C O M M E N T A I R E S -

Nous pensons que l'observation N° 1, ici rapportée, représente un cas original. Il s'agit en effet, chez un nourrisson de sexe féminin, d'une hypogammaglobulinémie congénitale avec déficit global des trois immunoglobulines se manifestant essentiellement par une diarrhée au long cours pratiquement isolée (une seule angine dans toute l'évolution !). Nous avons vu que la littérature ne nous offre qu'une seule observation semblable (171), encore s'agissait-il d'un déficit isolé en Béta 2 A globuline avec malabsorption intestinale.
Si le cas d'apparition biologique apparemment retardée qu'il publie (162) n'est pas une forme digestive pure, Claude POLONOVSKI possède néanmoins une observation, non encore publiée, de forme à manifestations digestives exclusives, maintenue en vie grâce à une thérapeutique substitutive permanente (communication personnelle).

Par contre, les deux cas de BERNHEIM (15) présentaient des infections associées : cutanées surtout pour la fille décédée, respiratoires chez le garçon toujours vivant (communication personnelle du Docteur GILLY). Quant aux deux cas de Julien MARIE (146), ils peuvent peut-être, de l'avis de l'auteur lui même et surtout pour le cas N° 1, se ranger parai les alymphocytoses. Il ne faut cependant pas individualiser par trop ces formes exclusivement digestives des hypogammaglobulinémies du nourrisson, car elles ne représentent que la variante extrême et rare des manifestations intestinales au cours de cette maladie, tous les intermédiaires pouvant exister entre les formes sans atteinte digestive et les formes digestives pures.

Notre malade N° 1 présentait une baisse des lymphocytes circulants (moyenne : 1850 lymphocytes pour 28 hémogrammes ; voir page 19). Cette lymphopénie fait discuter d'emblée la possibilité d'une lymphocytophtisie type GLANZMANN et RINIKER. Cependant notre malade n'en possède pas l'allure clinique habituelle : malgré la présence de troubles digestifs, il n'y a pas de troubles respiratoires, pas de moniliase, pas d'éruption. De plus, son nombre de lymphocytes n'atteint habituellement pas les valeurs extrêmes observées dans cette maladie : moins de 1 500 par mm3 pour POLONOVSKI (162), aux environs ou au dessous de 1 000 par mm3

pour BRETON (22) et pour HITZIG (104). Cette notion n'en reste pas moins toute relative car le nombre des lymphocytes circulants ne reflète pas toujours fidèlement l'état du système lymphoïde (147). Une lymphopénie transitoire (82) ou permanente (119, 132) a d'ailleurs été rapportée dans des observations d'agammaglobulinémie sans aplasie lymphocytaire. Inversement, on cite de rares observations de lymphocytophtisie avec des chiffres absolus de lymphocytes circulants pratiquement normaux (124).

Ce qui compte en fait, à défaut de pouvoir étudier le thymus, c'est l'aspect de la biopsie ganglionnaire : dans notre observation, elle ne révèle pas d'aplasie lymphocytaire. Cependant, là encore, tout n'est pas toujours aussi tranché et toutes les formes de passage peuvent exister entre les deux extrêmes, que sont la forme type BRUTON et la forme type GLANZMANN-RINIKER.

Nous regrettons de n'avoir pu pratiquer chez notre malade une étude de l'absorption intestinale à la recherche d'une stéatorrhée. Une fuite protidique, par contre, s'avère peu probable étant donnée la protidémie normale à de nombreux examens. Il eut été cependant préférable de procéder à un test de GORDON et à l'étude de la demi-vie des gammaglobulines marquées afin d'éliminer une hypogammaglobulinémie secondaire à une fuite protidique par entéropathie chronique (ce qui reste, encore une fois, fort improbable, encore qu'en période de poussée une fuite protidique intestinale est théoriquement possible au cours des hypogammaglobulinémies congénitales - 162).

- Quel est le mécanisme de la diarrhée dans les agammaglobulinémies congénitales ?

Il s'avère difficile de répondre à cette question.

Il serait trop simple de considérer cette diarrhée comme la conséquence des autres localisations infectieuses, bien qu'elle puisse coïncider avec elles dans certaines observations (145 N° 2).

La logique voudrait que l'infection soit la cause de ces dérèglements digestifs. En effet, pourquoi le tube digestif se singulariserait-il alors que tous les autres appareils sont le siège de processus infectieux récidivants ? L'action bénéfique des antibiotiques en apporte une preuve. D'ailleurs, nombre d'observations comportent des coprocultures positives à des germes pathogènes divers (12 N° 1, 22, 63 N° 1, 89, 137, 147, 173) ou à des monilias (presque toutes les observations d'alymphocytose). Mais ces coprocultures positives peuvent témoigner, sur un tube digestif préalablement déréglé pour une raison quelconque, des infections de rencontre si fréquentes en milieu hospitalier (147).

Dans bon nombre d'observations cependant, la diarrhée n'a jamais, ou rarement, fait sa preuve infectieuse (nos observations 1 et 2, 13, 18, 72 N° 1, 99 N° 1, 104 N° 1, 106 N° 3 et 6, 115 N° 1, 126, 140, 146, 171, 174). Doit on en conclure pour autant qu'il n'y a pas infection digestive ? Pas absolument et il serait souhaitable de pratiquer alors des examens bactériologiques du contenu intestinal par tubage protégé (141) avant de conclure. Il serait souhaitable aussi d'accorder toute l'attention à la flore des selles et l'idée que les hôtes habituels du tube digestif puissent devenir pathogènes chez de tels malades n'est peut-être pas à rejeter (120).

On peut invoquer aussi la responsabilité des troubles de l'absorption digestive dans la genèse de cette diarrhée (15, 147, 171, 174) mais ceux-ci peuvent fort bien être non pas la cause, mais la conséquence des désordres digestifs.

On peut invoquer aussi les modifications anatomiques plus ou moins intenses du tube digestif : atrophie des îlots lymphoïdes, majeure au cours des alymphocytoses (32, 104, 147) ; phénomènes inflammatoires déclenchés et entretenus par l'infection, devenant irréversibles et entretenant la diarrhée alors même que l'infection causale peut s'être éteinte (12, 32). Il aurait été souhaitable, comme chez l'adulte, de posséder des renseignements anatomo-pathologiques sur l'état du tube digestif par biopsie orale (ou rectale) au cours de toutes les variétés de la maladie. C'est ainsi que PELKONEN et coll. (158) rapportent, dans un cas d'agammaglobulinémie héréditaire de l'adulte avec diarrhée et malabsorption, des altérations intenses du tube digestif : muqueuse de type intestinal dans

l'estomac ; disparition des villosités, altérations des cellules de la bordure en brosse et infiltrats lymphocytaires dans le duodénum distal ; aspect inflammatoire avec nombre accru des cellules en calices et infiltrats lymphocytaires dans le sigmoïde.

Claude POLONOVSKI (162, communication personnelle), insiste sur le ventre plat de ces petits malades, par opposition au tableau habituel des syndromes coeliaques. Il souligne la présence de polynucléaires altérés (pus) dans les selles en dehors même de toute colite parasitaire ou bactérienne surajoutée (fait constaté dans nos observations 1 et 2). Il insiste sur le fait que cette diarrhée résulte d'une colite de putréfaction avec Ph des selles acide ou neutre, par opposition aux diarrhées de fermentation des intolérances aux sucres dont les selles sont fortement acides (le Ph des selles de nos observations 1 et 2 concorde parfaitement avec cette opinion). Claude POLONOVSKI pense que les troubles digestifs des hypogammaglobulinémies résultent de la chute d'une double barrière anti-infectieuse : barrière humorale représentée par les immunoglobulines présentes, comme partout, au niveau du tube digestif ; barrière cellulaire représentée surtout par les amas lymphoïdes de la paroi digestive. Ces deux déficits humoral et cellulaire, qui sont liés mais non parallèles, se combinent plus ou moins dans la génèse des troubles digestifs, leur addition maxima étant réalisée dans les alymphocytoses (au cours desquelles nous avons remarqué la fréquence très grande de la diarrhée). De cette double déficience locale, il résulte que même les germes saprophytes habituels du tractus digestif peuvent devenir pathogènes. Ainsi s'explique la possibilité d'absence de germes pathogènes (coprocultures négatives) au cours de ces diarrhées. Claude POLONOVSKI insiste d'ailleurs sur le fait que les manifestations infectieuses au cours des agammaglobulinémies prédominent au niveau des cavités, ou des surfaces, habituellement, colonisées par une flore saprophyte. Pour lui, les troubles digestifs peuvent survenir au cours de tous les types de carence en globulines immunes , l'élément gastroentéritique surajouté pouvant même entraîner des phénomènes de malabsorption intestinale lipidique et protidique (cette fuite protidique intestinale peut aggraver encore le déficit en immunoglobulines lors des poussées de la maladie, créant ainsi un ventable cercle vicieux).

Pour Paul VESIN (208), l'origine infectieuse des troubles digestifs dans les carences en immunoglobulines ne fait aucun doute. Il insiste (en appuyant ses affirmations sur de nombreuses références bibliographiques) sur le rôle prépondérant joué par la B2 A globuline dans la lutte contre les infections, tant au niveau du tube digestif que des voies aériennes supérieures. Cette immunoglobuline serait en effet sécrétée en plus grande quantité que les deux autres dans la lumière intestinale, surtout par les plasmocytes de la lamina propria. Ainsi explique-t-il en partie les troubles digestifs, associés le plus souvent aux autres infections, des carences immunitaires globales et les diarrhées, parfois uniquement associées aux infections respiratoires, des déficits isolés en B2 A globuline. Nous avons remarqué, pour notre part, la constance de la diarrhée dans les déficits isolés en B2 A (voir page 42). Paul VESIN pense que les infections digestives récidivantes altèrent à la longue la paroi intestinale et induisent ainsi les troubles de l'absorption.

En résumé et schématiquement, l'infection intestinale, par double chute plus ou moins complète de la barrière locale antiinfectieuse humorale et cellulaire, explique les troubles digestifs des hypogammaglobulinémies congénitales, et les altérations pariétales, ainsi entrainées par l'infection chronique du tractus digestif, rendent compte des éventuels troubles de l'absorption.

- L'existence de troubles digestifs aggrave-t-elle le pronostic des hypogammaglobulinémies congénitales ?

Nous pouvons répondre immédiatement que dans les formes avec alymphocytose le pronostic est constamment fatal. A notre connaissance, une seule observation (22) ne se conclut pas par la mort du sujet. La gravité de la maladie ne tient pas ici essentiellement aux troubles digestifs mais surtout à la profondeur du déficit immunitaire. D'ailleurs, les quelques observations sans diarrhée relevées dans la littérature (12 % des cas, voir tableau page 46) ont le même sombre pronostic.

Dans les formes sans alymphocytose (les hypogammaglobulinémies transitoires exclues), il s'avère difficile de connaître la mortalité dans chaque catégorie. Certains auteurs ne donnent qu'une appréciation globale : GITLIN (cité par 138) 20 % de décès ; SQUIRE (183) 22 % de décès chez l'enfant. Seul BARANDUN (12) exclut les alymphocytoses et accuse 28 % de pertes mais ce chiffre ne tient aucun compte de l'état digestif des malades.

Nous avons comparé personnellement la mortalité dans deux lots de malades d'après les données de la littérature. Dans le premier lot de 90 malades sans diarrhée, 57 seulement possèdent des renseignements évolutifs et on déplore parmi eux 16 morts soit 28 %. Dans le deuxième lot de 53 malades avec troubles di digestifs, 50 possèdent des renseignements évolutifs et 21 d'entre eux meurent soit 40 %.

Nous pensons que cette différence est significative. Nous savons fort bien que tous les malades décédés ayant présenté des troubles digestifs ne sont pas morts de leur diarrhée, mais nous pensons que les hypogammaglobulinémies au cours desquelles le tube digestif est atteint correspondent à des formes plus graves que celles au cours desquelles l'état digestif est préservé.

- Quel traitement doit-on opposer aux troubles digestifs dans les hypogammaglobulinémies congénitales ?

Dans les alymphocytoses, nous ne possédons pour l'instant aucun secours

FORMULES DE LAVEMENTS INTESTINAUX

utilisables dans la lutte contre les troubles digestifs des carences immunitaires chez l'enfant (d'après C. POLONOVSKI).

Formule N° 1

Néomycine	0 g 50
Ganidan	1 à 2 g
Mycostatine	1 à 3 millions
Eau distillée	Q.S. pour 150 cc

Formule N° 2

Oxyde de zinc	5 g
Dermatol	3 g
Laudanum	2 gouttes
Solunédine	5 cc
Abiocine	2 cc
Amurine	2 cc
Dianeusine	1 cuillère à soupe
Eau distillée	Q.S. pour 150 cc

Sonde N° 8

Injecter à la seringue par 5 à 10 cc

Tenir serrées les fesses de l'enfant pendant une dizaine de minutes, de façon à ce qu'il garde le lavement.

thérapeutique. Le seul espoir réside dans les tentatives de greffe thymique (147, 84, 170).

Dans les autres formes, plusieurs moyens thérapeutiques soivent être utilisés conjointement.

- Le régime : C. POLONOVSKI préconise d'emblée, après la mise au repos du tube digestif, l'utilisation du régime qu'il adapta à l'étude des diarrhées chroniques du nourrisson, composé de fructose (après avoir éliminé par épreuve prudente une intolérance congénitale à ce sucre), huile d'olive, caséine ou viande rouge, un peu de carotte et quelques sels minéraux et vitamines (161, 207). Il préconise une réalimentation progressive pauvre en déchets osmotiques passant par le lait de mère.

- Les antibiotiques : doivent être utilisés largement, par voie buccale de préférence, parentérale de nécessité. Ils doivent couvrir un spectre large. Les antimycosiques buccaux gagnent à leur être associés. Claude POLONOVSKI préconise aussi l'utilisation des antibiotiques et antimycosiques par lavements intestinaux biquotidiens et souligne leur efficacité (communication personnelle). On trouvera page 55 deux types de formules possibles pour ces lavements.

- Les gammaglobulines : sont prescrites comme dans toutes les autres formes. GITLIN fixa les quantités à injecter d'abord à 100 mg par Kg et par mois, puis à 150 mg par Kg et par mois (79). Mais on peut accroître le rythme des injections (tous les quinze jours ou toutes les semaines) en connaissant la vie écourtée de ces gammaglobulines injectées. En fait, il n'y a pas de posologie standard et chaque malade est un cas particulier. Il faut faire en sorte que la concentration sanguine des gammaglobulines atteigne au moins 150 mg % qui représenterait, toujours selon GITLIN, un seuil au dessus duquel le malade se trouve protégé.

Ces thérapeutiques doivent être poursuivies constamment sous peine de rechutes. Elles seront néanmoins adaptées à l'allure évolutive des troubles digestifs et Claude POLONOVSKI insiste sur la nécessité de frapper très fort en période de poussée diarrhéique : ceci d'une part pour rompre rapidement le cercle

vicieux engendré par les pertes protidiques digestives probables venant aggraver encore le déficit immunoglobulinique (voir page 52), d'autre part, pour passer rapidement le cap de l'alimentation veineuse exclusive (malgré la remarquable tolérance de ces petits malades pour les cathéters de dénudation !) qui conduit à la dénutrition et affaiblit d'autant la résistance de l'organisme.

- C O N C L U S I O N S -

Au cours de ce travail, nous avons présenté l'observation originale d'un nourrisson du sexe féminin atteint d'une forme purement digestive d'hypogammaglobulinémie congénitale sans alymphocytose.

Lors d'une revue de la littérature pédiatrique, nous avons montré que les troubles digestifs existent dans 70 % des formes avec alymphocytose et dans 30 % des formes sans alymphocytose. Nous avons cependant insisté sur la rareté des observations relatant des troubles de l'absorption intestinale et sur le caractère exceptionnel des formes diarrhéiques pures.

Nous avons tenté d'expliquer les troubles digestifs en donnant un rôle prédominant, mais non exclusif, à l'infection de l'intestin.

Nous avons montré que, mis à part le caractère constamment fatal des alymphocytoses, les troubles digestifs correspondent à des formes graves d'hypogammaglobulinémie congénitale dont la mortalité se révèle plus lourde.

Nous avons essayé de tracer à grands traits la conduite thérapeutique à adopter vis à vis des troubles digestifs dans les hypogammaglobulinémies congénitales, qu'ils soient sporadiques ou surtout récidivants.

Enfin, nous concluons sur la notion que l'exploration de toute diarrhée chronique du nourrisson, qu'elle s'accompagne ou non d'autres manifestations, doit comporter une étude électrophorétique des protéines du sérum. Il s'avère nécessaire d'accorder une attention particulière à la lecture de cet examen en tenant compte, d'une part de l'aspect de la tache de migration des gammaglobulines plus que des chiffres ou de la courbe de lecture au photomètre, d'autre part de l'âge de l'enfant et des thérapeutiques (transfusions ou injections de gammaglobulines) qu'il a subies avant l'examen. Il faut connaître les lacunes de cet examen grossier qui peut induire totalement en erreur dans les dysgammaglobulinémies et demander au moindre doute une étude immunoélectrophorétique du sérum.

Il n'en reste pas moins vrai que le diagnostic d'hypogammaglobulinémie congénitale ne doit être avancé qu'avec la plus grande prudence chez le tout jeune nourrisson et affirmé seulement avec du recul et devant la persistance des anomalies protidiques à des examens répétés.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. LAPLANE.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris :

Professeur G. BROUET

Vu, et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE.

- B I B L I O G R A P H I E -

1. ACKERMAN B.D. - Dysgammaglobulinemia : Report of a case with a family history of a congenital gammaglobulin disorder. Pediatrics, 1964, 34, N° 2, 211-219.

2. ALLEN J.A. - Agammaglobulinemia. A case report and discussion. The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine, 1958, 80, N° 3, p 475.

3. ALLEN G.E., HADDEN D.R. - Congenital hypogammaglobulinemia with steatorrhea in two adult brothers. British Medical Journal, 1964, 2, N° 5407, 486-490.

4. ALLIMANT H., NOEL B., ZARINI G. - Agammaglobulinémie congénitale. Strasbourg Médical, 1961, 12, N° 10, 791-800.

5. ALYANAKIAN E. - Contribution à l'étude des agammaglobulinémies congénitales. A propos d'un cas observé. Thèse Paris 1959 N° 928.

6. AMLIE R. - Moniliase "Essentielle lymphocytophtisie" de GLANZMANN et RINIKER. Annales Paediatrici (Basel), 1952, 179, p 316.

7. ARNAUD-BATTANDIER R., CABANNES R., LEGENDRE E., SARFATY R. - Un cas d'agammaglobulinémie chez un nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1956, 13, p 33 et Pédiatrie de Lyon, 1955, 10, N° 8, 880-882.

8. ARON E., VARGUES R., MICHON J., GROUSSIN P. - L'entérite agammaglobulinémique. Archives des Maladies de l'Appareil Digestif, 1963, 52, N° 5, 487-494.

9. BADAILLAN A. - Contribution à l'Etude de l'Agammaglobulinémie congénitale. Thèse Paris 1958 N° 348.

10. BARANDUN S., BUCHLER H., HASSIG A. - Das Antikörpermangelsyndrom. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1956, 86, N° 2, 33-38.

11. BARANDUN S., HUSER H.J., HASSIG A. - Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangelsyndroms. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1958, 88, N° 4, p 78.

12. BARANDUN S. et coll. - Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms. Helvetica Medica Acta, 1959, 26, N° 2-3-4, 163-367.

13. BERNARD R., COIGNET J., CASAMATA G., GUERIN E. - Un nouveau cas de lymphocytophtisie avec hypogammaglobulinémie à manifestations respiratoires prédominantes. Pédiatrie de Lyon, 1963, 18, N° 7, 821-824.

14. BERNHEIM M., FRANCOIS R., GILLY R. - Les insuffisances en gammaglobulines (à propos de 2 observations d'agammaglobulinémie congénitale). Leur rôle dans les infections du premier âge. Semaine des Hôpitaux de Paris : Annales de Pédiatrie, 1957, N° 4, p 229.

15. BERNHEIM M., CREYSSEL R., GILLY R., FOURNIER P. - Agammaglobulinémie congénitale avec stéatorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent. Pédiatrie de Lyon, 1959, 14, N° 8, p 881.

16. BERNHEIM M. et coll. - Les carences dissociées en anticorps. A propos d'une observation d'infections à répétition par absence de béta 2 M et béta 2 A globulines. Pédiatrie de Lyon, 1964, 19, N° 2, 189-200.

17. BIRD T., THOMSON J. - "Pneumocystis carinii" Pneumonia. The Lancet, 1957, N° 6959, 59-64.

18. BONNEVIER J.O., et coll. - Congénital agammaglobulinemia in the brother of a boy who died of generalized B.C.G infection. Acta Paediatrica Uppsala, 1964, 53, N° 1, 55-64.

19. BOUHAHA M., FARHAT., BOUJNAH A. - A propos d'un cas d'agammaglobulinémie. Tunisie Médicale, 1964, 42, N° 1, p 17.

20. BOUTON J., MAINWARING D., SMITHELLS R.W. - B.C.G dissemination in congenital hypogammaglobulinemia. British Medical Journal, 1963, N° 5344, 1512-1515.

21 BRETON A., VOISIN C., GAUDIER B., PONTE C., FOUCAUT M. - Hypogammaglobulinémie chez un nourrisson. Lille Médical, 1958, 3, N° 1, p 49.

22. BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L., GOUDEMAND M., DUPONT A. - Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1963, 20, N° 2, 131-146.

23. BRUTON O.C. - Agammaglobulinemia. Pediatrics, 1952, 9, p 722.

24. BRUTON O.C., GITLIN D., JANEWAY C.A. - Absence of serum gammaglobilins. A.M.A. Journal of Diseases of Children, 1952, 84, p 632.

25. BRUTON O.C. - A decade with agammaglobulinemia. Journal of Pediatrics, 1962, 60, p 672.

26. BURKE B.A., KROVETZ L.J., GOOD R.A. - Occurrence of pneumocystis carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia. Pediatrics, 1961, 28, N° 2 195-209.

27. BURTIN P. - Un exemple d'agammaglobulinémie atypique (un cas de grande hypogammaglobulinémie avec augmentation de la béta 2 Macroglobuline). Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1961, 6, N° 3, 286-289.

28. BURTIN P., BUFFE D., GRABAR P. - Les hypogammaglobulinémies atypiques (hypogammaglobulinémies récessives non liées au sexe). Etude immunochimique et génétique. Annales de l'Institut Pasteur, 1964, 106, N° 4, 519-542.

29. CARAMIA G., BERNATTI C. - L'agammaglobulinemia "7 S" o disgammaglobulinemia. Rassegna sintetica della litteratura e descrizione di un caso. Minerva Pediatrica, 1964, 16, N° 14, 492-499.

30. CATTAN R., FRUMUSAN P., CERF M., COHEN - SOLAL J. - Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte. A propos d'un cas. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1957, 73, N° 25-26, p 867.

31. CATTAN R., VESIN P. - Sur un nouvel aspect des carences immunitaires. La Presse Médicale, 1960, 68, p 1651.

32. CATTAN R., VESIN P. - Manifestations intestinales des carences immunitaires. Physiopathologie de l'Intestin Grêle. Acquisitions Récentes. Masson Editeur Paris 1961, p 137.

33. CATAT- PONCELET M. - Sur le syndrome d'agammaglobulinémie pure. Le Nourrisson, 1956, 44, N° 2, 67-87.

34. CERF M., COHEN-SOLAL J., CATTAN R. - Les hypogammaglobulinémies de l'adulte présumées idiopathiques. Sang, 1958, 29, N° 3, 177-197.

35. CHAPTAL J., JEAN R., Mme DOSSA D., MEYLAN P. - Diarrhées chroniques ni infectieuses ni parasitaires du nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1962, 19, N° 4, p 463.

36. CITRON K.M. - Agammaglobulinemia with splenomegaly. British Medical Journal, 1957, N° 5028, 1148-1151.

37. CIVIN W.H., SANDBERG D.H. - Hypogammaglobulinemia in a ten years old girl. Hawaï Medical Journal, 1958, 18, 35, et International Medical Digest, 1959, 74, N° 2, 106-109.

38. CLAVERIE P., DALCUS A., BENAZET J., SOLOMIAC, LACASSIN. - Agammaglobulinémie congénitale. Echec de la Thérapeutique. Archives Françaises de Pédiatrie, 1957, 14, N° 8, p 885.

39. COHEN J., COHEN A.L., COHEN D. - Agammaglobulinémie avec stéatorrhée et tuberculose probable. Prensa Medica Argentina, 1961, 48, N° 31, 2203-2207.

40. COHEN N., PALEY D., JANOWITZ H.D. - Acquired hypogammaglobulinemia and sprue. Report of a case and review of litterature. Journal of the Mount Sinaï Hospital, 1961, 28, N° 5, 421-427.

41. COMINGS D.E. - Congenital hypogammaglobulinemia. Archives of International Medicine 1965, 115, N° 1, p 79.

42. CONNOLLY J.H., DICK G.W.A., FIELD C.M.B. - A fatal case of progressive vaccinia. British Medical Journal, 1962, N° 5288, p 1315.

43. COOKE W.T., WEINER W., SHINTON N.K. - Agammaglobulinemia. Report of two adult cases. British Medical Journal, Mai 1957, p 1151.

44. CORBEEL L., LAHEY E., GUEST G.M. - L'hypogammaglobulinémie chez l'enfant. Archives Françaises de Pédiatrie, 1954, 11, N° 6, 561-578.

45. CORNETET A. - Les Agammaglobulinémies. Thèse Paris 1955, N° 142.

46. COTTIER H. - Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1958, 88, 82-86.

47. COTTIER H., BARANDUN S. - Morphologische Pathologie des Antikörpermangelsyndroms. Helvetica Medica Acta, 1959, 26, p 461.

48. Mme CZYZENSKA J., Mme BELDA-MICHALAK J., RUDKOWSKI Z. - A propos du syndrome familial de carence en anticorps. Archives Françaises de Pédiatrie, 1964, 21, N° 8, p 973.

49. DELAITRE R., FONTY P. - Agammaglobulinémies et infections récidivantes chez l'enfant. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1955, 71, N° 8, 239-243.

50. DELAITRE R., FONTY P., HARTMANN L., GALLAND J. - Evolution et conclusion d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale. Archives Françaises de Pédiatrie, 1958, 15, N° 7, p. 968.

51. DEMAEL A. - A propos d'un cas de "lymphopénie du nourrisson" avec Béta 2 macroglobulinémie transitoire. Thèse Lille 1962.

52. DE VAAL O.M., SEYNHAEVE V. - Reticular dysgenesia. The Lancet, 1959, 2, p. 1123,

53. DIAMANT M., KALLOS P., RUBENSOHN G. - Familial agammaglobulinemia. International Archives of Allergy and Applied Immunology, 1961, 19, N° 4, 193-201.

54. DION-VALLON Y. - Contribution à l'étude des agammaglobulinémies. A propos d'un cas observé. Thèse Paris 1955, N° 21.

55. DOLAN T.F., Mc CULLOUGH N.B., GIBSON L.E. - Hypogammaglobulinemia. Report of an unusual variation. Pediatrics, 1960, 26, N° 5, p. 817.

56. DONOHUE W.L. - Alymphocytosis. Pediatrics, 1953, 11, p. 129.

57. EBERLING E.W., COHEN F. - Pneumocystis carinii pneumonia. Report of a case from southwestern United States. Pediatrics, 1958, 21, p. 345.

58. ELPHINSTONE R.H., WICKES I.G., ANDERSON A.B. - Familial agammaglobulinemia. British Medical Journal, 1956, N° 4.988, 336-338.

59. EMPARANZAS S., et coll. - Hipogammaglobulinemia y mala absorcion intestinal. Pediatria (Santiago de Chile), 1963, 6, N° 1, 15-21.

60. ESP E. - Hypogammaglobulinemia. Acta Paediatrica (Uppsala), 1958, 47, N° 3, p. 321.

61. FABIANI G., DELAUNEY A. - Un problème d'actualité. La place du thymus en immunologie. Biologie Médicale, 1963, 52, p. 446.

62. FIREMAN P., BOESMAN M., GITLIN D. - Ataxia telangiectasia. A dysgammaglobulinemia with deficient gamma 1 A (beta 2 A) globulin. The Lancet, 1964, 1, N° 7.344, 1193-1195.

63. FIRKIN B., BLACKBURN C.R.B. - Congenital and acquired agammaglobulinemia. A report of four cases. The Quarter Journal of Medicine, 1958, 27, N° 100, 187-205.

64. FISHER A.A. - Congenital agammaglobulinemia in brothers. A.M.A. Archives of Dermatology, 1958, 77, N° 4, p 474.

65. FLEWETT T.H., KER F.L. - A case of vaccinia necrosum (or progressive vaccinia) with severe hypogammaglobulinaemia, treathed with n-methyl isatin beta-thiosemicarbazone (33 T 57). Journal of Clinical Pathology, 1963, 16, N° 3, p 271.

66. FREUNDLICH E. - Agammaglobulinemia. Report of case. Journal of Pediatrics, 1957, 50, N° 4, 475-479.

67. FREYCON F. - L'aplasie lymphocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Thèse Lyon 1960.

68. FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. - La lymphocytophtisie essentielle : Aplasie lymphocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1961, 6, N° 8, 817- 824.

69. FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. - L'aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Journal de Médecine de Lyon, 1961, 42, p. 982.

70. Gammaglobulines et la médecine des enfants. (Séminaire organisé à Paris du 2 au 4 Décembre 1964 par le Centre International de l'Enfance sous la présidence du Professeur A. TISELIUS).Masson Paris 1955.

71. GARREAU P. - L'agammaglobulinémie congénitale. Thèse Paris 1956, N° 270.

72. GARVIE J.M, KENDALL A.C. - Congenital agammaglobulinemia. Report of two further cases. British Medical Journal, 1961, N° 5.225, 548-550.

73. GERRARD J.W., MOORE D.F. - Interstitial plasma cellular pneumonia due to pneumocystis carinii. Canadian Medical Association Journal, 1957, 76, 299-302.

74. GIEDION A., SCHEIDEGGER J.J. - Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezifischer Beta 2-globulin und quantitativ normalen Gammaglobulinen. Helvetica Paediatrica Acta, 1957, 12, 241-259.

75. GILLY R. - Les insuffisances en gammaglobulines. Leur rôle dans les infections du premier âge. Thèse Lyon 1955.

76. GITLIN D. - Low resistance to infection : Relationship to abnormalities in gammaglobulin. Bulletin of the New York Academy of Medicine, 1955, 31, p 359.

77. GITLIN D., JANEWAY C.A. - Agammaglobulinemia : Congenital, acquired ans transient forms. Progress in Hematology, Grunne et Stratton, New York, 1956, 1, 318-329.

78. GITLIN D., GROSS P.A. M., JANEWAY C.A. - The gammaglobulins and their clinical significance. 2. Hypogammaglobulinemia. New England Journal of Medicine, 1959, 260, N° 2, 72-76.

79. GITLIN D., GROSS P.A.M., JANEWAY C.A. - The gammaglobulins and their clinical significance. 4. Therapeutic uses of gammaglobulins. New England Journal of Medicine, 1959, 260, N° 4, p. 170.

80. GITLIN D., ROSEN F.S., JANEWAY C.A. - Undue susceptibility to infection. Pediatric Clinics of North America, 1962, 9, N° 2, 405-423.

81. GITLIN D., ROSEN F.S., MICHAEL J.G. - Transient 19 S gamma I globulin deficiency in the newborn infant, and its significance. Pediatrics, 1963, 31, N° 2, p 197.

82. GITLIN D., CRAIG J.M. - The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. I. Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection. Pediatrics, 1963, 32, N° 4, 517-530.

83. GITLIN D., VAWTER G., CRAIG J.M. - Thymic alymphoplasia and congenital aleucocytosis. Pediatrics, 1964, 33, N° 2, p. 184.

84. GITLIN D., ROSEN F.S., JANEWAY C.A. - The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. 2. Delayed hypersensitivity and homograft survival in a child with thymic alymphoplasia. Pediatrics, 1964, 33, N° 5, 711-720.

85. GLANZMANN E., RINIKER P. - Essentielle lymphocytophtisie. Ein neues Krankheitsbild and der Säuglingspathologie. Annales Paediatrici (Basel). 1950, 175, 1-32.

86. GODEAU D. - A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant. Thèse Paris 1965, N° 68.

87. GOOD R.A. - Agammaglobulinemia. An experimental study. A.M.A. American Journal of diseases of children, 1954, 88, p. 625.

88. GOOD R.A. - Clinical investigations in patients with agammaglobulinemia. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1954, 44, N° 5, p. 803.

89. GOOD R.A., VARCO R.L. - Successful homograft of skin in a child with agammaglobulinemia. Journal of the American Medical Association, 1955, 157, N° 9, 713-716.

90. GOOD R.A., VARCO R.L. - A clinical and experimental study of agammaglobulinemia. Journal Lancet, 1955, 75, 245-271.

91. GOOD R.A., ZAK S.J., CONDIE R.M., BRIDGES R.A. - Clinical investigations of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia. Pediatric Clinic of North America, 1960, 7, N° 2, 397-429.

92. GORDON B.D., SPENCER S. - Hypogammaglobulinemia. Common variant in children responsive to therapy. Journal of the American Medical Association, 1960, 174, N° 3, 269-272.

93. GRABAR P., BURTIN P., SELIGMANN M. - Etudes immunoélectrophorétiques et immunochimiques des agammaglobulinémies. Revue Française d'Etudes cliniques et biologiques, 1958, 3, N° 1, 41-47.

94. GRANT G.H., WALLACE W.D. - Agammaglobulinemia. The Lancet, 1954, N° 6.840, 671-673.

95. GROSS P.A.M. - Certain immunologic, clinical and hypersensitivity manifestations of agammaglobulinemia. New York State Journal of Medicine, 1960, 60, N° 14, 2.258-2.266.

96. GROTE L.R., FISCHER-WASELS B. - Uber totale Alymphocytose. Münschne Medizinische Wochenschrift, 1929, 2, p. 2.040.

97. GUICHARD A., LARBRE F., ALEX R. - Septicémie à staphylocoques, agammaglobulinémie et alymphocytémie de l'adulte. Lyon Médical, 1959, 201, N° 2, 43-52.

98. HAARSTAD J. - Agammaglobulinemia in two brothers. Acta Medica Scandinavia, 1956, 155, N° 2, 125-129.

99. HAYLES A.B., STICKLER G.B., Mc KENZIE B.F. - Decrease in serum gammaglobulin. Agammaglobulinemia. Report of three cases. Pediatrics, 1954, 14, N° 5, 449-454.

100. HAYLES A.B. - Agammaglobulinemia. The Medical Clinics of North America, 1956, 40, N° 4, p. 1.203.

101. HEREMANS J. - Les globulines sériques du système gamma : leur nature et leur pathologie. Arscia Bruxelles 1960 et Masson Paris 1960.

102. HEREMANS J.F. - Les globulines du système gamma du plasma humain. Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales, 1961, 17, 119-138.

103, HITZIG W.H. - Die physiologishe Entwicklung des "Immunoglobuline" (Gamma und Beta 2 Globuline). Helvetica Paediatrica Acta, 1957, 12, 596-605.

104. HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H., HUSER H.J. - Agammaglobulinämie und Alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, p. 551.

105. HITZIG W.H. - Transient Hypogammaglobulinemia in infancy. Congrès (7°) de la Sté Européenne d'Hématologie. Londres 1959. Compte-rendus: Bâle, Karger 1960. Part 1, 540-542.

106. HITZIG W.H., WILLI H. - Hereditäre lymphoplasmocytäre Dysgenesie : "Alymphocytose mit Agammaglobulinämie". Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1961, 91, N° 52, p. 1.625.

107. HOLMAN H., NICKEL, SLEISENGER H.M. - Hypoproteinemia antedating intestinal lesions and possibily due to excessive serum protein loss into the intestine. American Journal of Medicine, 1959, 9, p. 963.

108. HONG R., WEST C.D., HOLLAND N.H. - Immunoglobulin levels in infants and children. Effects of age and disease. The Journal of Pediatrics, 1962, 61, 301-302.

109. HONG R., SCHUBERT W.K., PERRIN E.V., WEST C.D. - Antibody deficiency syndrom associated with beta 2 macroglobulinemia. The Journal of Pediatrics, 1962, 61, N° 6, 831-843.

110. HOUET C. - Les globulines du système gamma, les phénomènes immunologiques et l'agammaglobulinémie idiopathique. Données récentes, à propos d'un cas d'agammaglobulinémie atypique chez une fille. Thèse Paris 1964, N° 118.

111. HUIZENGA K.A., et coll. - Serum globulin deficiences in non tropical sprue, with report of two cases of acquired agammaglobulinemia. American Journal of Medicine, 1961, N° 4, 572-580.

112. HUNTLEY C.C., LAFFERTY J.W., LYERLY A. - Antibody deficiency syndrome with increased gamma I.M globulins and absent gamma I.A globulins and gamma 2 globulins. Pediatrics, 1963, 32, N° 3, p. 407.

113. HUTCHISON J.H. - Congenital agammaglobulinemia. The Lancet, 1955, N° 6.895, 844-847.

114. ISRAEL-ASSELAIN R., BURTIN P., CHEBAT J. - Un trouble biologique nouveau : L'agammaglobulinémie avec béta 2 macroglobulinémie. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1960, 76, N° 13-14, 519-523.

115. JAMIESON W.H., KERR M.R. - A family with several cases of hypogammaglobulinemia. Archives of diseases in childhood, 1962, 37, N° 193, 330-336.

116. JANEWAY C.A., APT L., GITLIN D.- Agammaglobulinemia. Transactions of the Association of American Physicians, 1953, 66, 200-202.

117. JEAN R. - Hypo ou agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. La Presse Médicale, 1953, 61, N° 40, 828-829.

118. JEUNE H., LARBRE F., GERMAIN D., FREYCON F. - Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypogammaglobulinémie. Archives Françaises de Pédiatrie, 1959, 16, N° 1, 14-34.

119. JEUNE M., FREYCON F., COUETTE I., CARRON R., MICHEL M. - Ataxie télangiectasie. Etude clinique et immunologique d'une observation. Pédiatrie de Lyon, 1964, 19, N° 6, 735-742.

120. KABLER J.D. - Rare malabsorption syndromes. Annals of Internal Medicine, 1960, 52, N° 6, 1221-1235.

121. KEIDAN S.E., Mc CARTHY K., HAWORTH J.C. - Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gammaglobuline. Archives of Diseases in Childhood, 1953, 28, p 110.

122. KELLER H.M., BARANDUN S. - Die hämatologischen Befunde beim Antikörpermangelsyndrom. Helvetica Medica Acta, 1959, 26, N° 3-4, 368-391.

123. KOBIERSKA-SZCZEPANSKA A., KORCZOWSKI R. - Agammaglobulinemia with splenomegaly in a 10 years old girl. Pediatria Polska, 1964, 39, N° 9, 1089-1092.

124. KOCH F., SCHMIDT G.W., DOLL E. - Beitrag zur Agammaglobulinämie im Kindesalter. Monatsschrift für Kinderheilkunde, 1957, 105, p 211.

125. KOCH F., SCHULTZE H.E., SCHWICK C. - Uber angeborene Defekte humoraler und cellulärer Abwehr. Antikörpermangelsyndrom - Plasmocytopenie, lymphocytopenie, neutrocytopenie. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1961, 85, N° 3, 227-254.

126. KOLTAY M., BACKHAUSZ R., SZBO L., BATORY G., NAGY M.E. - Isolirter Beta 2 A Globulinmangel und partielles Antikörpermangelsyndrom. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1964, 89, N° 3, 251-263.

127. KOSENOW W., SCHUMMELFEDER N. - Allgemeiner Lymhocytenschwund (Lymphocytophtisie). Ein Beitrag zur Pathologie des frühen Kindesalters. Klinische Wochenschrift, 1953, 31, p 1022.

128. KOUVALAINEN K., HJELT L., WASZ-HOCKERT O. - Marked elevation of Beta 2 M globulin in a patient with intertitial plasma cell pneumonia. Acta Paediatrica (Stockholm), 1964, 53, N° 5, 465-469.

129. KOZINN P.J., SIGEL M.M., GORRIE R. - Progressive vaccinia associated with agammaglobulinemia and defects in immune mechanism. Pediatrics, 1955, 16, p. 600.

130. KRAMER R.I., CIRONE V.C., MOORE H. - Interstitial pneumonia due to pneumocystis carinii, cytomegalic inclusion disease and hypogammaglobulinemia occuring simultaneously in a infant. A case report with necropsy findings. Pediatrics, 1962, 29, N° 5, 816-827.

131. KULNEFF N., PEDERSEN K.O., WALDENSTROM J. - Drei Fälle von Agammaglobulinämie. Ein klinischer, genetischer und physikalish-chemischer Beitrag zur Kenntnis des Proteinstoffwechsels. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1955, 85, N° 16, 363-368.

132. KUSHNER D.S., DUBIN A., DOLON W., BRONSKY D. - Hypogammaglobulinémie familiale, splénomégalie et leucopénie. Avec une revue des facteurs étiologiques des hypogammaglobulinémies. American Journal of Medicine, 1960, 29, N° 1, 33-42.

133. LAPLANE R., BURTIN P., CURICNI S., HOUET C., GRAVELEAU D., LE BALLE J.C. - Sur un cas d'agammaglobulinémie atypique. Etude biologique et génétique. Semaine des Hôpitaux de Paris, Annales de Pédiatrie , 1962, 38, N° 25, 1485-1494.

134. LASKI B., SASS-KORSTAK A., HILLMAN D.A. - Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia. A.M.A. American Journal of Diseases of Children, 1954, 88, N° 6, p. 820.

135. LELLIS R.H., DOMECQ R.B., WINCKLER J.A. - Hipogammaglobulinemia primitiva transitoria de la infancia. Archivos Argentinos de Pediatria, 1961, 56, N° 2, 145-151.

136. LEVEQUE B. - A Béta 2 globulinémies. Journées Pédiatriques, Larvord, Paris 1960, 101-106.

137. LEVEQUE B., PERELMAN R. - Le déficit en béta 2 A globuline chez l'enfant et sa responsabilité dans les troubles digestifs de l'enfant. Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, 1961, 50, N° 11, 1250-1251.

138. LEVEQUE B. - Les déficits en immunoglobulines chez l'enfant. Semaine des Hôpitaux de Paris, Annales de Pédiatrie, 1965, 38-39, N° 8-9, p. 2192.

139. LEVY J.P., LORTHOLARY P., MANUS A. - Données récentes sur le rôle du thymus en hématologie. La revue du Praticien, 1964, 24, N° spécial, p. 33.

140. Mc KAY E., RICHARDSON J. - Pneumocystis carinii pneumonia associated with hypogammaglobulinemia. Lancet, 1959, 2, N° 7105, 713-715.

141. MALIGUETP., CATTAN R. - Exploration bactériologique des diarrhées chroniques par le tubage jéjunal protégé. Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, 1960, 49, 189-210.

142. MALVEZIN J., CONTE M. et coll. - Sprue chez un agammaglobulinémique. Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition, 1959, 48, N° 5, 504-511.

143. MANTERO O., CONFALONIERI C. - La sindrome agamma-ipogammaglobulinemica(rassegna critica e descrizione clinica di un caso). Il Policlinico Medica, 1955, 63, N° 3, 149-179.

144. MARIE J., ELIACHAR E. - L'agammaglobulinémie. Entretiens de Bichat Médecine, 1956, 19-22.

145. MARIE J., ETIENNE P. - L'agammaglobulinémie congénitale. Semaine des Hôpitaux de Paris, Annales de Pédiatrie, 1957, 33, N° 17, p. 1101.

146. MARIE J., HENNEQUET A., BURTIN P., LEFEUVRE J., CORBIN J.L. - Agammaglobulinémie congénitale révélée par une diarrhée prolongée d'évolution mortelle chez deux nourrissons. Semaine des Hôpitaux de Paris, Annales de Pédiatrie, 1961, 37, N° 3, 183-189.

147. MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J.M., ROUX C., SEGUIN M., RICHARDET J.M. - Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique. Semaine des Hôpitaux de Paris, Annales de Pédiatrie, 1965, 41, N° 38-39, 507-518.

148. MARTIN C.M., GORDON R.S., Mc CULLOUGH N.B. - Acquired Agammaglobulinemia in an adult. New England Journal of Medicine, 1956, 254, p. 449.

149. MARTIN N.H. - Agammaglobulinémie. Triangle, 1957, 2, p. 297.

150. MONCKE C. - Essentielle Agammaglobulinämie. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1954, 84, N° 36, 1033-1035.

151. MONGES A., GERIN E., BOYER J., GASCARD E. - A propos d'un cas d'agammaglobulinémie congénitale chez un adolescent de 19 ans. Marseille Médical, 1962, 99, N° 8, 637-641.

152. NEZELOF C., JAMMET M.L., LORTHOLARY P., LABRUNE B., LAMY M. - L'hypoplasie héréditaire du thymus. Sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmocytaire et normoglobulinémique du nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1964, 21, N° 8, 897-920.

153. NGUYEN M. - De l'agammaglobulinémie congénitale à forme intestinale pure. Thèse Paris 1959, N° 13.

154. OBERMAN J.W. - Agammaglobulinemia. Clinical Proceedings of the children's Hospital (Washington), 1956, 12, N° 3, 43-48.

155. O'BRIEN D., SHARP B.B. - Agammaglobulinemia. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1955, 48, p. 336.

156. O'BRIEN J.A., SEREDA M.M. - Agammaglobulinemia. Canadian Medical Association Journal, 1956, 74, 723-724.

157. PEARCE K.M., PERINPANAYAGAM M.S. - Congenital idiopathic hypogammaglobulinemia. Archives of Diseases in Childhood, 1957, 32, N° 165, 422-430.

158. PELKONEN R., SIURLA M., VUOPIO P. - Agammaglobulinémie héréditaire avec malabsorption et altérations marquées de la muqueuse gastro-intestinale. Acta Medica Scandinavica, 1963, 173, N° 5, 549-555.

159. PENA.GUITIAN J., VARELA.BUJAN J.M., GOMEZ.VIDAL E. - Sobre la patologia de las immunoglobinas. Une revision, con aportacion de un caso de agammaglobulinemia, por ausencia de las fracciones beta 2 A y beta 2 M. Revista Espanola de Pediatria, 1963, 19, N° 111, 233-263.

160. PIDEIL G. - Les hypogammaglobulinémies chez l'enfant. Thèse Paris 1958, N° 97.

161. POLONOVSKI C., POLONOVSKI J. - Physiologie et exploration de la digestion absorption intestinale chez l'enfant. 20° Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Expansion Scientifique Française Editeur, Paris, 1963.

162. POLONOVSKI C., COFFIN R., FANDRE R., DE FONT-REAULX P., ZITTOUN R., NAVARRO J.- Agammaglobulinémie du nourrisson d'apparition biologique apparemment retardée. Archives Françaises de Pédiatrie, 1965, 22, N° 1, 76-87.

163. PORTER H. - Congenital agammaglobulinemia : a sex linked genetic trait and demonstration of delayed skin sensitivity. A.M.A. American Journal of Diseases of Children, 1955, 90, p. 617.

164. RAMON-GUERRA A.U., QUEIROLO C.A., TEMESIO N. - Sindrono de becegitis grave moniliasis extensiva e hipogammaglobulinemia familiar. Archivos de Pediatria Del Uruguay, 1958, 29, p. 618.

165. RIVA., BARANDUN S. - L'agammaglobulinemia sindrome da carenza di anticorpi. Minerva Medica, 1957, 48, N° 40, 1770-1775.

166. ROHN R.J., BENNKE R.H., BOND W.H. - Acquired agammaglobulinemia with hypersplenisme. American Journal of the Medical Society, 1955, 229, p. 406.

167. ROSECAN M., TROBAUGH F.E.Jr., DANFORTH W.H. - Agammaglobulinemia in the adult. American Journal of Medicine, 1955, 19, N° 2, 303-313.

168. ROSEN F.S., KEVY S.V., MERLER E., JANEWAY C.A., GITLIN D. - Dysgammaglobulinaemia and recurrent bacterial infections. The Lancet, 1961, 1, N° 7179, p. 700.

169. ROSEN F.S., KEVY S.V., MERLER E., JANEWAY C.A., GITLIN D. - Recurrent bactérial infections and dysgammaglobulinemia : deficiency of 7 S Gammaglobulins in the presence of elevated 19 S gammaglobulins. Report of two cases. Pediatrics, 1961, 28, N° 2, 182-195.

170. ROSEN F.S., GITLIN D., JANEWAY C.A. - Alymphocytosis, agammaglobulinaemia, homografts and delayed hypersensitivity. Study of a case. The Lancet, 1962, 2, N° 7252, 380-381.

171. ROTH N. - Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immun-Globuline beta 2 A und beta 2 M in Neugeborenen-und Kindesalter. Annales Paediatrici (Basel), 1962, 199, 548-580.

172. ROYER P., - Les aspects hématologiques de l'agammaglobulinémie. Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1959, 4, N° 6, p. 555.

173. RUSSEL J.G.B. - Pneumocystis Pneumonia associated with agammaglobulinemia. Archives of Diseases in childhood, 1959, 34, N° 176, 338-341.

174. SACREZ R., WILLARD D., BEAUVAIS P., KORN R. - Etude des troubles digestifs et respiratoires dans un cas de lymphocytophtisie du nourrisson. Archives Françaises de Pédiatrie, 1963, 4, p. 401.

175. SANFORD J.P., FAVOUR C.B., TRIBEMAN M.S. - Absence of serum gammaglobulins in an adult. New England Journal of Medicine, 1954, 250, N° 24, 1027-1029.

176. SCHORN J. - Uber die Lymphocytophtisie des Saüglings. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 1956, 40, p. 291.

177. SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J., ROUCHON. - Vaccine généralisée mortelle avec viremie et agammaglobulinémie. La Presse Médicale, 1957, 65, N° 15, 319-321.

178. SERENI F., VULLO G. - Considerazioni su un caso di grave ipogammaglobulinemia transitoria in un lattante. Aggiornamento Pediatrico, 1957, 8, N° 2, 155-162.

179. SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., DOUSSET J., GUEDON J., ROBEL P.- A propos d'un cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1957, 27-28, p. 909.

180. SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., HARTMANN L., GUEDON J., ROBEL F. - Les agammaglobulinémies dites "acquises" de l'adulte avec splénomégalie. Semaine des Hôpitaux de Paris, 1958, 13, p. 783.

181. SOMERS K. - Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinemia. Archives of Diseases in childhood, 1957, 32, p. 220.

182. SORENSEN C., PARTINGTON C.N. - Primary agammaglobulinaemia as cause of repeated infection in childhood. Canadian Association Journal, 1956, 75, 579-581.

183. SQUIRE J.R. - Hypogammaglobulinaemia in the united kingdom 1956-1961. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1962, 55, 393-395.

184. TADA K., KAWASAKI H. - A new entity of antibody deficiency syndrome to witch "congenital dysgammaglobulinemia" might be suggested. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1961, 74, N° 3, 299-308.

185. TANIS A. - Agamnaglobulinemia. Case reports of the Children's Memorial Hospital Chicago, 1955, 13, N° 1, 3599-3602.

186. TOBLER R. - Frükindliche transitorische Agammaglobulinämie. Verspätetes auftreten der Gammaglobuline und spezifischer Beta 2 Globuline. Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, N° 4, 339-346.

187. TOBLER R., COTTIER H. - Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "Essentielle Lymphocytophtisie" als besondere Form der Frühkindlichen Agammaglobulinämie. Helvetica Paediatrica Acta, 1958, 13, N° 4, 313-338.

188. TOLIS M. - Sur un cas d'agammaglobulinémie congénitale. Archives Françaises de Pédiatrie, 1956, 13, N° 2, 164-165.

189. TORRES MARTY L., PASTOR MEDINA E. - Hipogammaglobulinemia congenita. Archivos de Pediatria (Barcelona), 1962, 12, N° 70, 349-362.

190. TRAGGIS D.G., RUTHIG D., SMITH G., CLEVELAND W. - Hypogammaglobulinemia in a young girl. Case report with clinical, immunological, and pathological data. American Journal of Diseases of Children, 1961, 102, N° 1, 8-16.

191. VAN GELDER D.W. - Clinical significance of alterations in gammaglobulin levels. Southern Medical Journal, 1957, 50, p. 43.

192. VESIN P., CATTAN R. - Antibody deficiences and intestinal disorders in "plasma proteins and gastrointestinal tract in health and diseases", 1962, SCHWARTZ Editeur Copenhagen.

193. VESIN P., HIRSCH-MARIE H., CARASSO R., FRUMUSAN P., CATTAN R. - Les carences immunitaires frustres. Nouvelles études cliniques et biologiques. Semaine des Hôpitaux de Paris, 1964, 40, N° 1, 21-24.

194. WALL R.L., SASLAW S. - Adult agammaglobulinemia. Archives of Internal Medicine, 1955, 95, N° 1, 33-36.

195. WALLENBORN P.A.Jr. - Agammaglobulinemia. Report of two cases and review of litterature. The Laryngoscope, 1960, 70, N° 1, 1-36.

196. WEST C.D., HONG R., HOLLAND N.H. - Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. Journal of Clinical Investigation, 1962, 41, p. 2054.

197. WHITE C.M. - Vaccinia gangreno a due to hypogammaglobulin nia. The Lancet, 1963, 1, N° 7288, 969-971.

198. WILLENBOCKEL U. - Transitorisch - protrahiertes Antikörpermangelsyndrom bei zweieiigen Zwillingen. Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1960, 84, N° 5, 477-483.

199. WOL J.K. - Primary acquired agammaglobulinemia, with a family history of collagen disease and hematologic disorders. New England of Medicine, 1962, 266, N° 10, p. 473.

200. WOLHEIM F. - Inherited "acquired" agammaglobulinemia. The Lancet, 1961, 1, p. 316.

201. YAKOVAC W.C. - Thymic dysplasia in congenital agammaglobulinemia. Journal of Pediatrics, 1963, 63, N° 4, p. 699.

202. YOUNG I.I., WOLFSON W.Q. - The agammaglobulinemia syndrome in adult men. Its differentiation into familial lymphopenic agammaglobulinemia and familial non-lymphopenic dysglobulinemia. Clinical Research Proceedings, 1954, 2, p. 101.

203. YOUNG R.R., AUSTEN K.F., MOSER H.W. - Abnormalities of serum gamma 1 A globulin and ataxia telangiectasia. Medicine (Baltimore), 1964, 43, N° 3, 423-433.

204. ZELMAN S., LEWIN H. - Adult agammaglobulinemia associated with multiple congenital anomalies. American Journal of Medicine, 1958, 25, N° 1, 150-154.

205. ZIELINSKI W. - Les infections par agammaglobulinémie congénitale. Thèse Paris 1959, N° 273.

206. ZINNEMAN J., HALL W.H. - Steatorrhea and probable tuberculosis with acquired hypogammaglobulinémia. The American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases, 1956, 74, N° 5, 773-782.

207. LAPLANE R., POLONOVSKI C. - Directives diététiques pratiques de l'intolérance congénitale aux sucres à transfert intestinal actif. La Revue du Praticien, 1965, 15, N° 14, page 1 887.

208. VESIN P. - De la diarrhée des carences en immuno-globulines aux entéropathies avec perte de protéines. Etude physio-pathologique. La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1965, 41, N° 52, p 3 014- 3 020.

- TABLE DES MATIERES -

Introduction 1

Observation N° 1 4

- Bilan du déficit immunitaire 13

- Etude de la famille 21

Observation N° 2 23

Revue de la littérature 29

Observation N° 3 37

Commentaires 48

Etude du mécanisme de la diarrhée 50

Pronostic des Hypogammaglobulinémies congénitales avec troubles digestifs 54

Traitement des troubles digestifs au cours des Hypogammaglobulinémies congénitales 54

Conclusions 58

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90